

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 809**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2020** **PCT/IB2020/053601**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2020** **WO20212897**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2020** **E 20721759 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2023** **EP 3956320**

54 Título: **Inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa**

30 Prioridad:

17.04.2019 US 201962835113 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2024

73 Titular/es:

JANSSEN BIOTECH, INC. (100.0%)
800/850 Ridgeview Drive
Horsham, PA 19044, US

72 Inventor/es:

KUDUK, SCOTT;
ZHANG, ZHUMING;
DERATT, LINDSEY y
WANG, AIHUA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 968 809 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH). Estos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección médica donde hay una ventaja en la inhibición de DHODH. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de tales compuestos, a procesos para preparar tales compuestos y composiciones, y a tales compuestos o composiciones farmacéuticas para su uso en el método del tratamiento del cáncer, y enfermedades, síndromes, y trastornos autoinmunes e inflamatorios.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La leucemia miélógena aguda (AML) es una enfermedad clonal de la sangre y la médula ósea resultante de mutaciones que se producen en las células madre hematopoyéticas normales. La AML es una enfermedad heterogénea ya que se presenta con una variedad de rasgos citogenéticos, morfológicos e inmunofenotípicos, y se caracteriza por una acumulación de células progenitoras mieloides clonales anormales, conocidas como mieloblastos. Estas células muestran una alteración de la diferenciación mieloide normal y una proliferación excesiva, lo que da como resultado una disminución de la formación de células hematopoyéticas. La remisión de la enfermedad puede lograrse con quimioterapia de inducción estándar, pero la enfermedad refractaria y recidivante sigue siendo un reto debido a la persistencia de células madre leucémicas. Por lo tanto, la AML representa una necesidad médica insatisfecha con >20,000 casos nuevos al año en los Estados Unidos con una supervivencia general a los 5 años menor del 30% (Stein ET et al., Health Qual Life Outcomes 16: 193, 2018).

La terapia de diferenciación se considera un enfoque atractivo para el tratamiento de la AML basado en el conocimiento de que la diferenciación y la pérdida de autorrenovación de las células madre están acopladas en las células normales. El tratamiento de la leucemia promielocítica aguda, que representa el 10-15% de todas las AML, con ácido retinoico trans es el paradigma de la terapia de diferenciación. El ácido retinoico se dirige a la proteína de fusión de proteína de la leucemia promielocítica (PML)-receptor α de ácido retinoico (RAR- α) codificada por una translocación cromosómica t(15,17). Dirigirse a PML-RAR eleva específicamente el bloqueo de diferenciación mediado transcripcionalmente inducido por la proteína de fusión y los ensayos clínicos tempranos con ATRA de agente único demostraron una remisión hematológica completa en todos los pacientes tratados (McCulloch D et al. Onco Targets Ther 2017; 10: 1585-1601; Nowak D et al. Blood 113: 3655, 2009).

Aunque la terapia de diferenciación tiene éxito, sólo es aplicable a una pequeña población de pacientes con AML. Los esfuerzos de investigación se han dirigido a identificar agentes inductores de la diferenciación adicionales, pero con un éxito limitado. Recientemente, la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) ha surgido como una diana de diferenciación potencialmente más aplicable en una selección fenotípica dirigida a identificar pequeñas moléculas que superen el bloqueo de la maduración de células primarias de médula ósea murinas que expresan la proteína homeobox HoxA9. Esta proteína es un factor de transcripción clave implicada en el equilibrio entre el mantenimiento y la diferenciación de las células madre, se expresa normalmente en las células progenitoras hematopoyéticas y se regula por disminución cuando se induce la diferenciación, y se ha descubierto que está ampliamente sobreexpresada en la AML (Sykes et al., Cell 167: 171, 2016).

La DHODH es una flavoproteína de mononucleótido de flavina (FMN) localizada en la membrana mitocondrial interna que cataliza la oxidación de dihidroorotato a orotato, el cuarto paso en la vía de biosíntesis de novo de pirimidina. La inhibición de DHODH lleva a una síntesis de pirimidina disminuida importante precursora para la síntesis de nucleótidos, pero también la biosíntesis de glicoproteínas y fosfolípidos (Reis RAG et al., Archives Biochem Biophysics 632: 175, 2017; Vyas VK et al., Mini Rev Med Chem 11: 1039, 2011). La DHODH es una diana validada para el tratamiento de enfermedades autoinmunes con los inhibidores de DHODH de molécula pequeña leflunomida y teriflunomida aprobados por la FDA para la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple, respectivamente (Lolli ML et al., Recent patents on Anti-Cancer Drug Discovery 13: 86, 2018).

Desde la primera observación de Sykes et al. que demostró que la inhibición de la DHODH impulsa la diferenciación de la AML in vitro, como lo demuestra la regulación por incremento de los marcadores de diferenciación CD11b y CD14, y da como resultado efectos antileucémicos dependientes de la dosis, células madre leucémicas disminuidas y supervivencia prolongada in vivo, surgieron evidencias adicionales que demuestran que los inhibidores de la DHODH de moléculas pequeñas median la actividad antiproliferativa contra las células de AML con detención concomitante del ciclo celular, regulación por incremento de CD11b y CD14, e inducción de la apoptosis (Wu D et al. Haematologica 103: 1472, 2018; Sainas S et al, J Med Chem 61: 6034, 2018; Cao L et al., Mol Cancer Ther, 23 de octubre Epub antes de la impresión). Además, los modelos preclínicos de tumores sólidos in vitro e in vivo demostraron la eficacia de la inhibición de DHODH y DHODH se identificó como una letalidad sintética en tumores sólidos mutantes de PTEN y KRAS (Pharmacology and Therapeutics, Epub 19 de octubre de 2018; Mathur D et al., Cancer Discovery

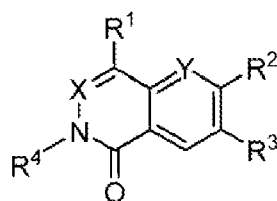
7: 1, 2017; Cell Chemical Biology 25: 1, 2018). La WO-A1-2018077923 divulga inhibidores de DHODH basados en 1,2,4-triazol-3-onas sustituidas con fenilo.

Por tanto, sigue habiendo una necesidad de inhibidores de DHODH que proporcionen un beneficio terapéutico a los pacientes que padecen cáncer y/o enfermedades inflamatorias e inmunológicas.

SUMARIO DE LA INVENCION

Las realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen, métodos para elaborarlos y purificarlos, y compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de tales compuestos para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o al que se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno, o afección médica que comprende inhibir o alterar la actividad enzimática de la DHODH y compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de tales compuestos para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o al que se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno, o afección médica como trastornos autoinmunitarios o inflamatorios, o enfermedades como el cáncer. Los inhibidores de DHODH de la presente invención pueden proporcionar un beneficio terapéutico a pacientes que padecen cáncer y/o enfermedades inflamatorias e inmunológicas.

Las realizaciones de esta invención son compuestos de Fórmula (I),



(I)

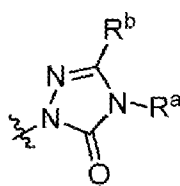
en donde

X es CH o N;

Y es CH o N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; alquienilo C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; haloalquienilo C₂₋₆; N(CH₃)₂; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con alquilo C₁₋₆; y fenilo;

R² es



en donde

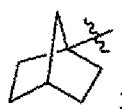
R^a se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;

R^b es alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo, CN, Oalquilo C₁₋₆, Ohaloalquilo C₁₋₆ y Ocicloalquilo C₃₋₆;

R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, CH₃, y OCH₃;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

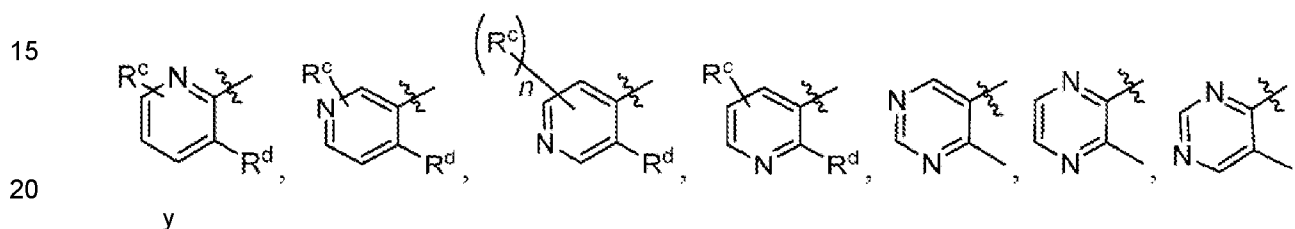
(a) alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos OCH₃; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con CH₃, o OCH₃; CH₂-cicloalquilo C₃₋₆; y



(b)

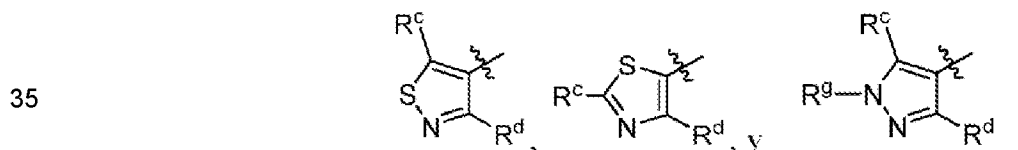


(c)



y

(d)



en donde

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 , y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3 ; NO_2 ; OH; $O-CH_2CH_2OH$; y Oalquilo C_{1-6} ;

R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 , y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3 ; CN; y Oalquilo C_{1-6} ;

R^g se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 , y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; y haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3 ; y

n es 1, o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero del mismo.

La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero del mismo para su uso en el tratamiento o mejora de una enfermedad, síndrome, afección o trastorno en un sujeto, incluyendo un mamífero y/o humano en el que la enfermedad, síndrome, afección o trastorno se ve afectado por la inhibición de la actividad enzimática de DHODH, incluyendo pero no limitado a, cáncer y/o enfermedades inflamatorias o inmunológicas.

Realizaciones, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de la puesta en práctica de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica. Como se usan en la memoria descriptiva

y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado para facilitar la comprensión de la presente invención.

Las formas singulares "un", "uno" y "el" abarcan referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

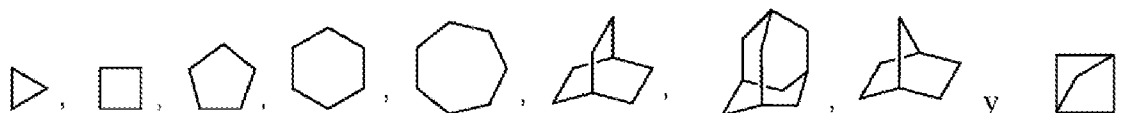
Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" se refiere a la situación en la que cuando es posible más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El término "sustituido" significa que el grupo o fracción especificado lleva uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no lleva ningún sustituyente. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes. Cuando se usa el término "sustituido" para describir un sistema estructural, se entiende que la sustitución se produce en cualquier posición permitida por la valencia del sistema.

A menos que se califique específicamente en casos particulares de uso, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono en la cadena. Algunos ejemplos de grupos alquilo son metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que, a la luz de los conocimientos habituales de la técnica y de las enseñanzas proporcionadas en la presente, se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores. "Alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. "Alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena.

El término "alqueno" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen por lo menos un enlace doble. Por ejemplo, el término "alqueno" incluye grupos alqueno de cadena lineal (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etc.). El término alqueno incluye además grupos alqueno que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo en sustitución de uno o más carbonos de la estructura principal de hidrocarburos. En ciertas realizaciones, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C₂₋₆ para cadena lineal, C₃₋₆ para cadena ramificada).

El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico fusionado o espiro policíclico que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por carbociclo. "Cicloalquilo C₃₋₆" se refiere a un carbociclo que tiene de 3 a 6 átomos de anillo por carbociclo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de fracciones adecuadamente enlazadas.



El término "halógeno" o "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "ciano" se refiere al grupo CN.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, sustituyendo opcionalmente los hidrógenos por halógenos. El término "haloalquilo C₁₋₆" se usa en la presente para referirse a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, sustituyendo opcionalmente los hidrógenos por halógenos. El término "haloalquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena, sustituyendo opcionalmente los hidrógenos por halógenos. Ejemplos de grupos "haloalquilo" incluyen trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CF₂H), monofluorometilo (CH₂F), pentafluoroetilo (CF₂CF₃), tetrafluoroetilo (CHFCH₂CF₃), monofluoroetilo (CH₂CH₂F), trifluoroetilo (CH₂CF₃), tetrafluorotrifluorometiletilo (CF(CF₃)₂), y grupos que, a la luz de los conocimientos habituales de la técnica y de las enseñanzas proporcionadas en la presente, se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

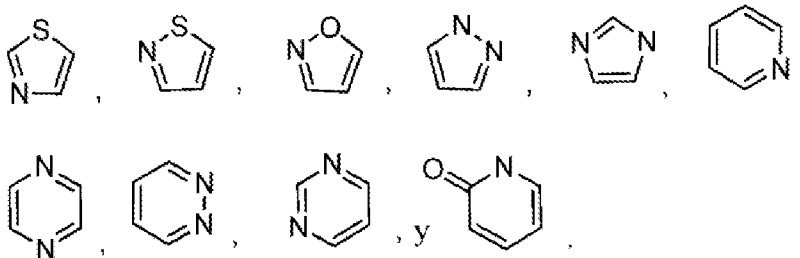
El término "haloalqueno" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen por lo menos un enlace doble y que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena sustituyendo opcionalmente los hidrógenos por halógenos.

El término "arilo" se refiere a un carbociclo aromático monocíclico (estructura de anillo cuyos átomos del anillo son todos carbono) que tiene 6 átomos por anillo. (Los átomos de carbono de los grupos arilo están hibridizados sp²).

El término "fenilo" representa la siguiente fracción:



El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo monocíclico o bicíclico fusionado (estructura anular que tiene átomos del anillo seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre) que tiene de 3 a 9 átomos por heterociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en forma de fracciones adecuadamente enlazadas:

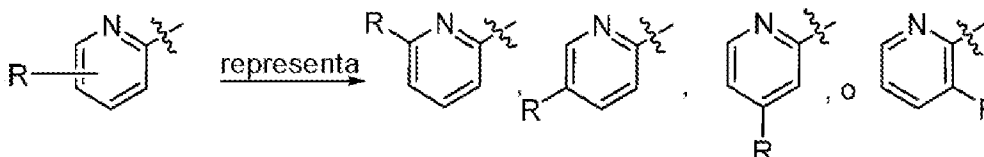


El término "fenilo" representa la siguiente fracción:



Los expertos en la técnica reconocerán que las especies de grupos cicloalquilo, heteroarilo y arilo enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también pueden seleccionarse especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

El término "punto de unión variable" significa que se permite la unión de un grupo en más de una posición alternativa en una estructura. La unión siempre sustituirá a un átomo de hidrógeno en uno de los átomos del anillo. En otras palabras, todas las permutaciones de enlace están representadas por un único diagrama, como se muestra en las ilustraciones siguientes.



Los expertos en la técnica reconocerán que si más de uno de tales sustituyentes está presente en un anillo dado, la unión de cada sustituyente es independiente de la de todos los demás. Los grupos enumerados o ilustrados anteriormente no son exhaustivos.

A menos que se indique lo contrario, el término "o" significa "y/o".

Como se usan en la presente, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se usan en su sentido abierto no limitativo.

Como se usa en la presente, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Como se usa en la presente, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad, afección, síndrome o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad, afección, síndrome o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar por lo menos un parámetro fisiológico o bioquímico asociado o causante de la enfermedad, afección, síndrome o trastorno, incluyendo aquellos que pueden no ser perceptibles por el paciente. En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad, afección, síndrome o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra

realización más, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad, afección, síndrome o trastorno.

Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en la presente y pueden referirse a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano.

Como se usa en la presente, los términos compuesto activo, agente farmacéutico e ingrediente activo se usan indistintamente para referirse a un compuesto farmacéuticamente activo. Otros ingredientes de una composición farmacéutica, como portadores, diluyentes o excipientes, pueden ser sustancial o completamente farmacéuticamente inertes. Una composición farmacéutica (también denominada en la presente como una composición o formulación) puede comprender el ingrediente activo en combinación con uno o más portadores y/o uno o más excipientes y/o uno o más diluyentes.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" (usado indistintamente en la presente con "cantidad eficaz") se refiere a una cantidad (por ejemplo, de un compuesto activo o agente farmacéutico, como un compuesto de la presente invención), que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro practicante clínico, incluyendo la reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o la mejora de los síntomas, el alivio de las afecciones, la ralentización o el retraso de la progresión de una enfermedad, o la prevención de una enfermedad. Dicho de otra manera, el término cantidad terapéuticamente eficaz puede referirse a una cantidad que, cuando se administra a un sujeto particular, logra un efecto terapéutico inhibiendo, aliviando o curando una enfermedad, afección, síndrome o trastorno en el sujeto, o inhibiendo, previniendo o retrasando profilácticamente la aparición de una enfermedad, afección, síndrome o trastorno, o síntomas de los mismos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad que alivia en cierta medida uno o más síntomas de una enfermedad, afección, síndrome o trastorno en un sujeto; y/o normaliza parcial o completamente uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causantes de la enfermedad, afección, síndrome o trastorno; y/o reduce la probabilidad de aparición de la enfermedad, afección, síndrome o trastorno, o síntomas de los mismos.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende lo que es útil para preparar una composición farmacéutica que sea generalmente segura, no tóxica y no indeseable desde el punto de vista biológico o de otro tipo, e incluye lo que es aceptable tanto para uso farmacéutico tanto veterinario como humano.

Por "sal farmacéuticamente aceptable" se entiende una sal de un ácido o una base de un compuesto representado por la Fórmula (I) (así como los compuestos de Fórmula (IA), (IB) y (IC)) que no es tóxica, es biológicamente tolerable o es biológicamente adecuada para su administración al sujeto. Consultar, en general, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebidas.

Los ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidrógeno-fosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

El término solvato comprende las formas de adición de solventes, así como las sales de las mismas, que los compuestos de Fórmula (I) son capaces de formar. Ejemplos de tales formas de adición de solventes son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Un compuesto de Fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y en consecuencia reaccionar con una serie de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener por lo menos un nitrógeno de carácter básico, por lo que las sales farmacéuticamente aceptables deseadas pueden prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetionico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, como el ácido glucurónico o el ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, como el ácido mandélico, el

ácido cítrico o el ácido tartárico, un aminoácido, como el ácido aspártico o el ácido glutámico, un ácido aromático, como el ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftóico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, como el ácido laurilsulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos como los que se dan como ejemplos en la presente, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener una fracción de ácido carboxílico, una sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla compatible de bases como las dadas como ejemplos en la presente, y cualquier otra base y mezcla de las mismas que se consideren sustitutos equivalentes o aceptables a la luz del nivel ordinario de capacidad en esta tecnología. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, como glicina y arginina, amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, como bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina, piperazina, N-metil-glucamina y trometamina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Cada compuesto usado en la presente puede analizarse indistintamente con respecto a su fórmula química, nombre químico, abreviatura, etc.

Se pretende que cualquier fórmula proporcionada en la presente represente compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada en la presente pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general, y las mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de dicha fórmula. Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, tales compuestos pueden producirse como (R)- o (S)-estereoisómeros individuales o como mezclas de los mismos. Por tanto, se pretende que cualquier fórmula dada en la presente represente un racemato, uno o más de sus formas enantioméricas, uno o más de sus formas diastereoméricas, y mezclas los mismos. Además, se pretende que cualquier fórmula dada en la presente se refiera también a cualquiera de los hidratos, solvatos, polimorfos y de tales compuestos, y mezclas de los mismos, incluso si tales formas no se enumeran explícitamente.

El término "R" en un estereocentro designa que el estereocentro es puramente de la configuración *R* como se define en la técnica; de manera similar, el término "S" significa que el estereocentro es puramente de la configuración *S*. Como se usa en la presente, el término "RS" se refiere a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones *R* y *S*.

Los compuestos que contienen un estereocentro dibujado sin designación de enlace estereo son una mezcla de 2 enantiómeros. Los compuestos que contienen 2 estereocentros dibujados ambos sin designación de enlace estereo son una mezcla de 4 diastereómeros. Los compuestos con 2 estereocentros ambos etiquetados "RS" y dibujados con designaciones de enlace estereo son una mezcla de 2 componentes con estereoquímica relativa como se ha dibujado. Los estereocentros no etiquetados dibujados sin designación de enlace estereo son una mezcla de las configuraciones *R* y *S*. Para los estereocentros no etiquetados dibujados con designaciones de enlace estereo, la estereoquímica absoluta es la representada.

A menos que se indique lo contrario, se pretende que la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluya tanto los enantiómeros individuales como las mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

La referencia a un compuesto en la presente engloba una referencia a cualquiera de: (a) la forma mencionada de dicho compuesto, y (b) cualquiera de las formas de dicho compuesto en el medio en el que se está considerando el compuesto cuando se nombra. Por ejemplo, la referencia en la presente a un compuesto como R-COOH, abarca la referencia a cualquiera de: por ejemplo, R-COOH(s), R-COOH(sol) y R-COO-(sol). En este ejemplo, R-COOH(s) se refiere al compuesto sólido, como podría ser por ejemplo en un comprimido o alguna otra composición o preparación farmacéutica sólida; R-COOH(sol) se refiere a la forma no disociada del compuesto en un solvente; y R-COO-(sol) se refiere a la forma disociada del compuesto en un solvente, como la forma disociada del compuesto en un entorno acuoso, tanto si dicha forma disociada deriva de R-COOH, de una sal del mismo, o de cualquier otra entidad que produzca R-COO- tras disociarse en el medio considerado. En otro ejemplo, una expresión como "exponer una entidad al compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la exposición de dicha entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar dicha exposición. En otro ejemplo más, una expresión como "hacer reaccionar una entidad con un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la reacción de (a) dicha entidad en la forma o formas químicamente relevantes de dicha entidad que existe o existen en el medio en el que tiene lugar dicha reacción, con (b) la forma o formas químicamente relevantes del compuesto R-COOH que existe o existen en el medio en el que tiene lugar dicha reacción. A este respecto, si dicha entidad se encuentra, por ejemplo,

en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH se encuentra en ese mismo medio y, por tanto, la entidad está siendo expuesta a especies como R-COOH(ac) y/o R-COO-(ac), donde el subíndice "(ac)" significa "acuoso" de acuerdo con su significado convencional en química y bioquímica. En estos ejemplos de nomenclatura se ha elegido un grupo funcional ácido carboxílico; sin embargo, no se pretende que esta elección sea una limitación, sino que es meramente ilustrativa. Se entiende que pueden proporcionarse ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, incluyendo pero no limitándose a hidroxilos, miembros nitrogenados básicos, como los de las aminas, y cualquier otro grupo que interactúe o se transforme de acuerdo con formas conocidas en el medio que contiene el compuesto. Tales interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a, disociación, asociación, tautomería, solvólisis, incluyendo hidrólisis, solvatación, incluyendo hidratación, protonación y desprotonación. No se proporcionan ejemplos adicionales a este respecto porque estas interacciones y transformaciones en un medio dado son conocidas por cualquier experto en la técnica.

También se pretende que cualquier fórmula dada en la presente represente formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionados en una forma enriquecida. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención en una forma que exceda las abundancias naturales incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, como ^2H (o símbolo químico D), ^3H (o símbolo químico T), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I , respectivamente. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (por ejemplo, con ^2H o ^3H), técnicas de detección o imagenología [como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT)], incluidos ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, puede preferirse particularmente un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C para estudios PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio (es decir, ^2H , o D) puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

El término alquilo C_{n-m} se refiere a una cadena alifática, lineal o ramificada, con un número total N de miembros de carbono en la cadena que satisface $n \leq N \leq m$, con $m > n$.

Cuando se asigna la misma pluralidad de sustituyentes a varios grupos, se pretende que la asignación individual específica de sustituyente a cada uno de tales grupos realizada independientemente con respecto a las asignaciones individuales específicas de sustituyente a los grupos restantes. A modo de ilustración, pero no como limitación, si cada uno de los grupos Q y R puede ser H o F, la elección de H o F para Q se realiza independientemente de la elección de H o F para R, de modo que la elección de la asignación para Q no determina ni condiciona la elección de la asignación para R, o viceversa, a menos que se indique expresamente lo contrario. El enunciado ilustrativo de la reivindicación a este respecto se leería como "cada uno de Q y R es independientemente H o F", o "cada uno de Q y R se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y F".

En otro ejemplo, un compuesto zwitteriónico se englobaría en la presente refiriéndose a un compuesto que se sabe que forma un zwitterión, incluso si no se nombra explícitamente en su forma zwitteriónica. Términos como zwitterion, zwitterions, y sus sinónimos compuesto o compuestos zwitteriónicos son nombres estándar avalados por la IUPAC que son bien conocidos y parte de conjuntos estándar de nombres científicos definidos. A este respecto, el nombre zwitterion tiene asignada la identificación de nombre CHEBI:27369 por el diccionario de entidades moleculares Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI). Como es bien sabido, un zwitterion o compuesto zwitteriónico es un compuesto neutro que tiene cargas formales unitarias de signo opuesto. A veces se hace referencia a estos compuestos con el término "sales internas". Otras fuentes se refieren a estos compuestos como "iones dipolares", aunque este último término es considerado por otras fuentes como un término equivocado. Como ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$, y existe en algunos medios (en este caso en medios neutros) en forma del zwitterión $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$. Los zwitteriones, compuestos zwitteriónicos, sales internas e iones dipolares en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos están dentro del alcance de esta invención, como en cualquier caso sería apreciado así los expertos en la técnica. Como no hay necesidad de nombrar todas y cada una de las formas de realización que serían reconocidas por los expertos en la técnica, no se proporcionan en la presente explícitamente estructuras de los compuestos zwitteriónicos que están asociados con los compuestos de esta invención. Sin embargo, forman parte de las realizaciones de esta invención. No se proporcionan ejemplos adicionales a este respecto porque las interacciones y transformaciones en un medio dado que llevan a las varias formas de un compuesto dado son conocidas por cualquier experto en la técnica.

Cuando se hace referencia a una fórmula dada en la presente, no se pretende que la selección de una fracción particular de una lista de especies posibles para una variable especificada defina la misma elección de la especie para la variable que aparece en otra parte. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de la especie de una lista especificada es independiente de la elección de la especie para la misma variable

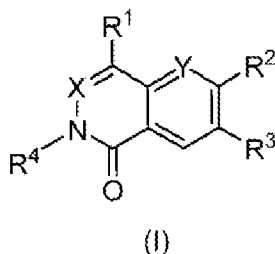
en otra parte de la fórmula, a menos que se indique lo contrario.

A modo de primer ejemplo sobre terminología de sustituyentes, si el sustituyente S^1_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 , y el sustituyente S^2_{ejemplo} es uno de S_3 y S_4 , entonces estas asignaciones se refieren a realizaciones de esta invención dadas de acuerdo con las elecciones S^1_{ejemplo} es S_1 y S^2_{ejemplo} es S_3 ; S^1_{ejemplo} es S_1 y S^2_{ejemplo} es S_4 ; S^1_{ejemplo} es S_2 y S^2_{ejemplo} es S_3 ; S^1_{ejemplo} es S_2 y S^2_{ejemplo} es S_4 ; y equivalentes de cada una de tales elecciones. La terminología más breve " S^1_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 , y S^2_{ejemplo} es uno de S_3 y S_4 " se usa por consiguiente en la presente en aras de la brevedad, pero no a modo de limitación. El primer ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se presenta en términos genéricos, pretende ilustrar las varias asignaciones de sustituyentes descritas en la presente.

Además, cuando se da más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, las realizaciones de esta invención comprenden las varias agrupaciones que pueden hacerse a partir de las asignaciones enumeradas, tomadas independientemente, y equivalentes de las mismas. A modo de un segundo ejemplo sobre terminología de sustituyentes, si en la presente se describe que el sustituyente S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 , y S_3 , esta enumeración se refiere a realizaciones de la presente invención para las que S_{ejemplo} es S_1 ; S_{ejemplo} es S_2 ; S_{ejemplo} es S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 y S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_2 y S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 y S_3 ; y S_{ejemplo} es cualquier equivalente de cada una de estas elecciones. La terminología más breve " S^1_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 , y S_3 " se usa por consiguiente en la presente en aras de la brevedad, pero no a modo de limitación. El segundo ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se presenta en términos genéricos, pretende ilustrar las varias asignaciones de sustituyentes descritas en la presente.

La nomenclatura "C_i-C_j" con j > i, cuando se aplica en la presente a una clase de sustituyentes, se entiende que se refiere a realizaciones de esta invención para las que se realiza independientemente cada y cada uno del número de miembros de carbono, de i a j incluyendo i y j. A modo de ejemplo, el término C₁-C₃ se refiere independientemente a realizaciones que tienen un miembro de carbono (C₁), realizaciones que tienen dos miembros de carbono (C₂), y realizaciones que tienen tres miembros de carbono (C₃).

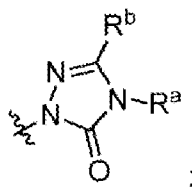
Una primera realización de esta invención (también referida en la presente como Realización N° 1) incluye compuestos de Fórmula (I).



en donde

X es CH o N;
Y es CH o N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OH, u OCH₃; alqueno C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OH, u OCH₃; haloalqueno C₂₋₆; N(CH₃)₂; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con un sustituyente de alquilo C₁₋₆; y fenilo;
R² es



en donde

R^a se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;

R^b es alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo, CN, Oalquilo C₁₋₆, Ohaloalquilo C₁₋₆ y Ocicloalquilo C₃₋₆;

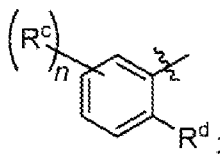
R^3 se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, CH_3 , y OCH_3 ;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

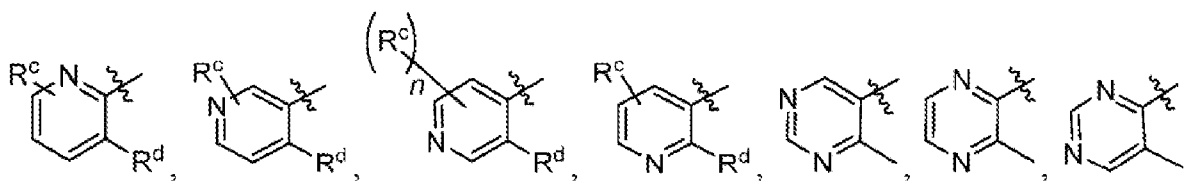
- 5 (a) alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos OCH_3 ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido con CH_3 , o OCH_3 ; CH_2 -cicloalquilo C_{3-6} ; y



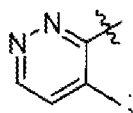
(b)



(c)

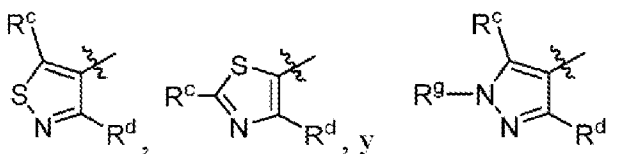


y



y

(d)



en donde

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 , y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3 ; NO_2 ; OH; $O-CH_2CH_2OH$; y Oalquilo C_{1-6} ;

R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 , y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3 ; CN; y Oalquilo C_{1-6} ;

R^g se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 , y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; y haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3 ; y

n es 1, o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero del mismo.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde X es CH.

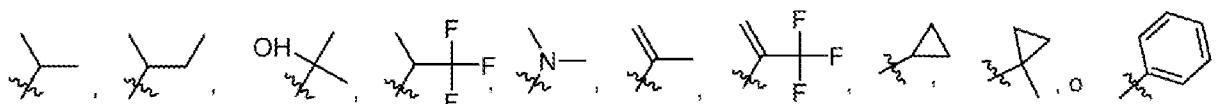
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde X es N.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde Y es CH.

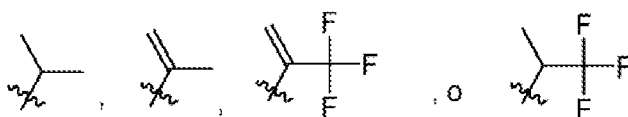
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde Y es N.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ es alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con OH, u OCH₃; alquenilo C₂₋₄; haloalquilo C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄ sustituido con OH, u OCH₃; haloalquenilo C₂₋₄; N(CH₃)₂; ciclopropilo; ciclopropilo sustituido con alquilo C₁₋₄; o fenilo.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ es CH₃, CH₂ CH₃,

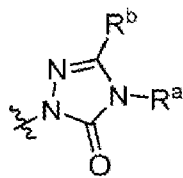


Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ es



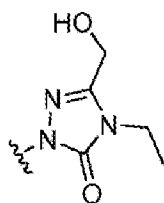
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde

R² es



en donde R^b es alquilo C₁₋₄ sustituido con OH, halo, CN, Oalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄ o Ocicloalquilo C₃₋₆; y R^a es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R² es



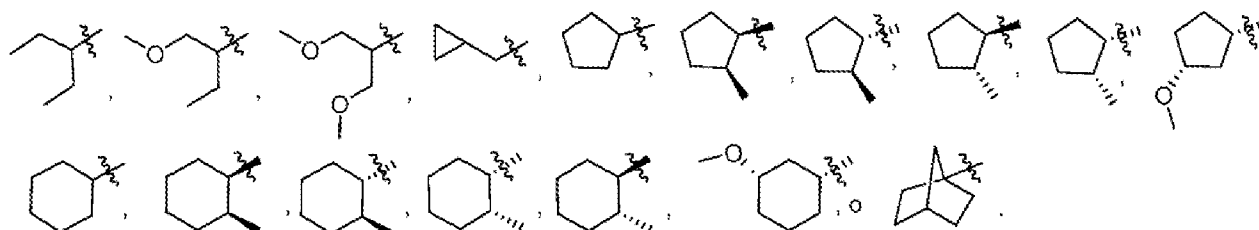
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ es H.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ es F.

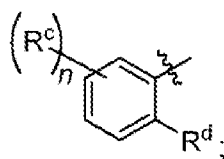
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ es CH₃.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R³ es OCH₃.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R⁴ es



Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde

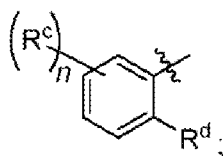
R⁴ es

en donde

cada R^o se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; y NO₂;

R^d es selección del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con OH, OCH₃, SCH₃, u OCF₃; haloalquilo C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄ sustituido con OH, u OCH₃; u Oalquilo C₁₋₄; CN; y Oalquilo C₁₋₆; y *n* es 1, o 2.

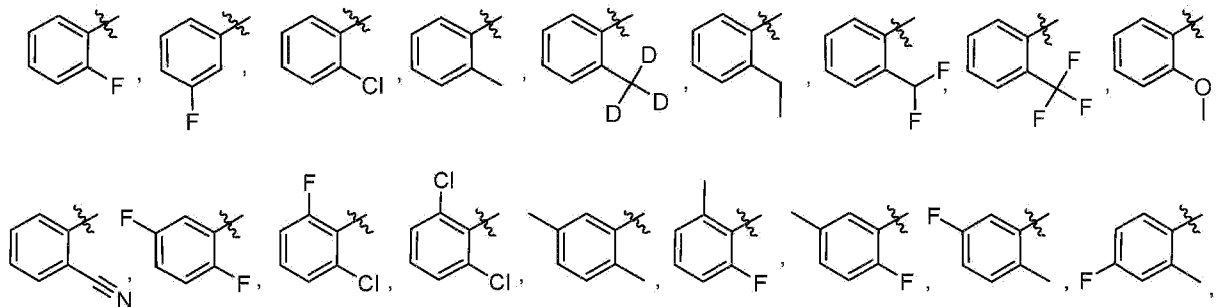
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde

R⁴ es

cada R^o se selecciona independientemente del grupo R^o que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, NO₂, O-CH₂CH₂OH, y Oalquilo C₁₋₄;

R^d se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} , CN y Oalquilo C_{1-6} ; y n es 1, o 2.

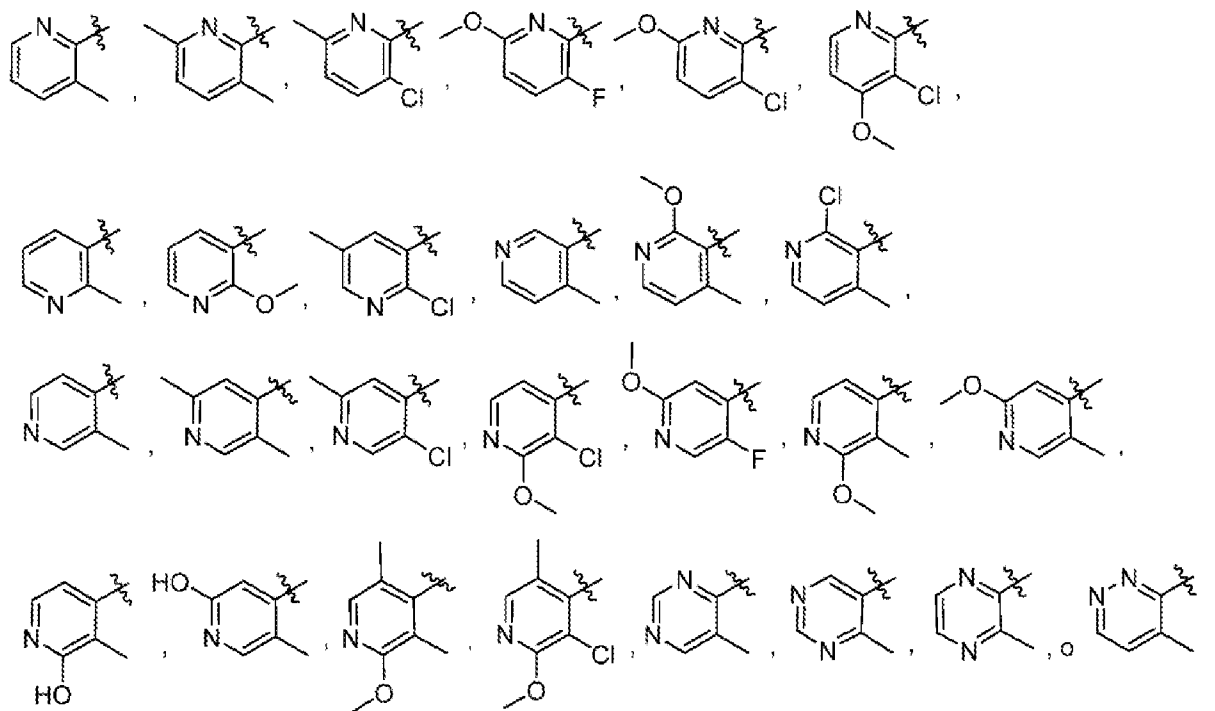
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R⁴ es



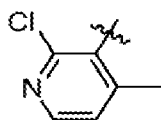
cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , Oalquilo C_{1-4} , y OH;

R^d se selecciona del grupo que consiste en: halo, alquilo C_{1-4} , y Oalquilo C_{1-4} ; y n es 1, o 2.

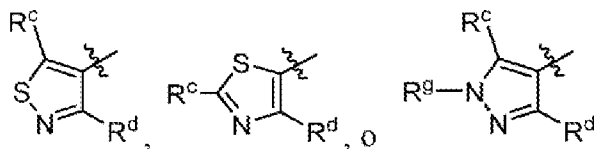
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R^4 es



Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R^4 es



Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R^4 es



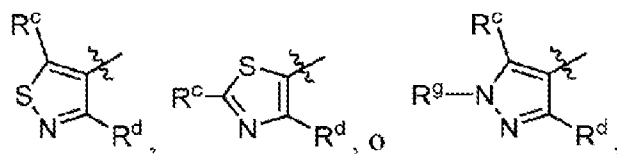
en donde

R^c es H; halo; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; u Oalquilo C_{1-4} ;

R^d es halo; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; o haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; y

R^g es H; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; o haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 .

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R^4 es



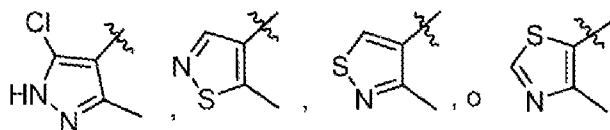
en donde

R^c es H o halo;

R^d es alquilo C_{1-4} ; y

R^g es H.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en donde R^4 es



Una realización adicional de la presente invención es un compuesto seleccionado entre los compuestos que se muestran a continuación en la Tabla 1 y, opcionalmente, una o más de las sales farmacéuticamente aceptables, isótopos, N-óxidos, solvatos y estereoisómeros de los mismos. Los Ejemplos 10, 16, 28 y 30 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido de los mismos; y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, se reivindican como composiciones farmacéuticas.

Tabla 1

Ejemplo N°	Nombre del Compuesto
1	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
2	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
3	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
4	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
5	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
6	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
7	2-(2,6-Diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
8	2-(2,6-Diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
9	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-4-ciclopropil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
10	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
11	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
12	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del Compuesto
13	2-(6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)benzonitrilo;
14	2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
15	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
16	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-iodoisoquinolin-1(2H)-ona;
17	2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;
18	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;
19	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;
20	4-Etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)ftalazin-1(2H)-ona;
21	4-Etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona;
22	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
23	2-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
24	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
25	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(2-hidroxipropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
26	4-(Dimetilamino)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
27	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
28	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
29	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
30	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
31	2-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del Compuesto
32	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
33	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-metil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;
34	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;
35	6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
36	6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5 (6H)-ona;
37	(S)-2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5 (6H)-ona;
38	(R)-2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5 (6H)-ona;
39	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metiltiazol-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
40	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5 (6H)-ona;
41	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1 (2H)-ona;
42	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1 (2H)-ona;
43	2-(2-Cloro-5-metilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
44	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1 (2H)-ona;
45	2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
46	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
47	2-(2-Cloro-5-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
48	racémica-4-(sec-Butil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona;

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del Compuesto
49	2-(3-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
50	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
51	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il) isoquinolin-1(2H)-ona;
52	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
53	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona;
54	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;
55	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona racémica ;
56	(S*)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
57	(R*)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
58	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
59	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
60	2-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il) isoquinolin-1(2H)-ona;
61	2-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
62	2-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
63	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
64	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
65	2-(2-Cloro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il) isoquinolin-1(2H)-ona;

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del Compuesto
66	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
67	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
68	2-(2,5-Difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
69	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
70	2-(2-Cloro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
71	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
72	2-(2,5-Difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
73	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
74	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
75	2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
76	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
77	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
78	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
79	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-metil-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
80	2-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
81	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
82	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
83	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del Compuesto
84	2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
85	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
86	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
87	2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
88	Racémica-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1, 1, 1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
89	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etilfenil)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
90	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxipiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
91	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
92	2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
93	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(metil-d3)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
94	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpirimidin-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
95	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
96	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
97	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpirazin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
98	2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
99	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
100	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro 4-isopropil-2-(4-metilpiridazin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
101	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1, 1, 1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del Compuesto
102	(R)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
103	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
104	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilpirimidin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
105	2-(2-(Difluorometil)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
106	2-(3-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
107	2-Ciclohexil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
108	2-(3-Cloro-6-metilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
109	2-Ciclopentil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
110	2-(3-Cloro-4-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
111	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R,2S)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;
112	2-(1,3-Dimetoxipropan-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
113	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
114	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S,2R)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;
115	2-(Ciclopropilmetil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
116	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(1-metoxibutan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
117	2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
118	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
119	Racémica 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-metoxiciclopentil) isoquinolin-1(2H)-ona;
120	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del Compuesto
121	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2S*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;
122	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(pentan-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
123	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
124	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1 S*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
125	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
126	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
127	Racémica 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-metoxiciclohexil) isoquinolin-1(2H)-ona;
128	2-(Biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
129	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)is oquinolin-1(2H)-ona;
130	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
131	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
132	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
133	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
134	2-(3,6-Dimetilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
135	2-(2,5-Dimetilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
136	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
137	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
138	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

(continuación)

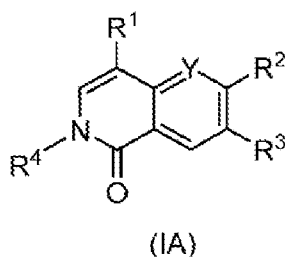
Ejemplo N°	Nombre del Compuesto
139	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-5-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
140	6-(2-(Difluorometil)fenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
141	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-3-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona; y
142	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-D3-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona.

Una realización adicional de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(metil-d3)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 (R)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona; y
 2-(2-(Difluorometil)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

y, opcionalmente, una o más de sales farmacéuticamente aceptables, isótopos, N-óxidos, solvatos y estereoisómeros del mismo.

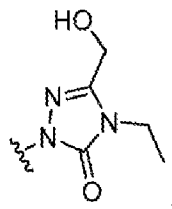
Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) que tiene la Fórmula (IA):



en donde

Y es CH o N;

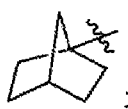
R¹ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; alquenilo C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; haloalquenilo C₂₋₆; N(CH₃)₂; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con alquilo C₁₋₆; y fenilo;
R² es



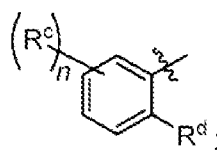
R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, CH₃ y OCH₃;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

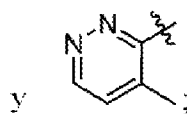
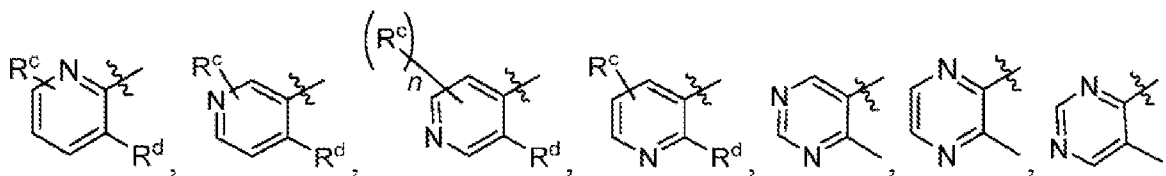
(a) alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos OCH₃; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con CH₃, o OCH₃; CH₂-cicloalquilo C₃₋₆; y



(b)

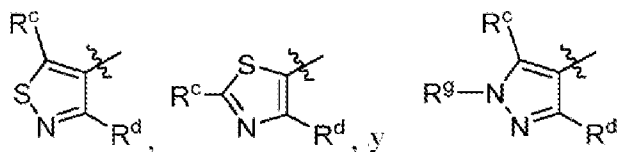


(c)



y

(d)



en donde

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; NO₂;

OH; O-CH₂CH₂OH; y Oalquilo C₁₋₆;

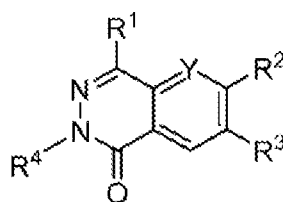
R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; CN; y Oalquilo C₁₋₆;

R^g se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; y haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; y

n es 1, o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I) que tiene la Fórmula (IB):



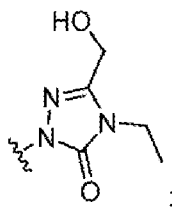
(IB)

en donde

Y es CH o N:

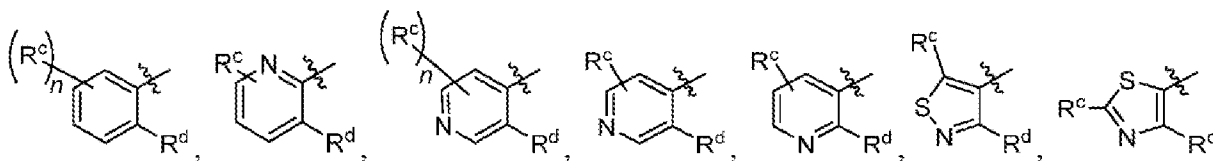
R¹ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alquenilo C₂₋₆;

R² es

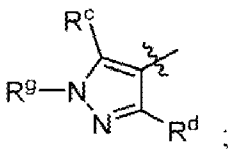


R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, halo y OCH₃;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:



, y



en donde

R^c se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; y NO₂;

R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con

un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; CN; y Oalquilo C₁₋₆;
 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; y haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; y

n es 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo.

También están dentro del alcance de la invención los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (I) (así como las Fórmulas (IA) y (IB)). También están dentro del alcance de la invención las sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de los compuestos de Fórmula (I) (así como las Fórmulas (IA) y (IB)). También se encuentran dentro del alcance de la invención los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) (así como de las Fórmulas (IA) y (IB)) y los metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de Fórmula (I) (así como de las Fórmulas (IA) y (IB)).

También están dentro del alcance de la invención las variaciones isotópicas de los compuestos de Fórmula (I) (así como las Fórmulas (IA) y (IB)) como, por ejemplo, los compuestos deuterados de Fórmula (I). También están dentro del alcance de la invención las sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos o solvatos de las variaciones isotópicas de los compuestos de Fórmula (I) (así como las Fórmulas (IA) y (IB)). También están dentro del alcance de la invención los profármacos farmacéuticamente aceptables de las variaciones isotópicas de los compuestos de Fórmula (I) (así como las Fórmulas (IA) y (IB)), y los metabolitos farmacéuticamente activos de las variaciones isotópicas de los compuestos de Fórmula (I) (así como las Fórmulas (IA) y (IB)).

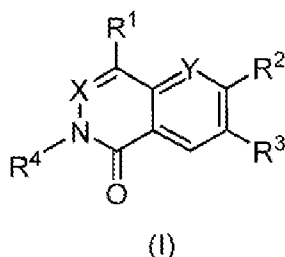
Aunque los compuestos de las realizaciones de la presente invención (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables) pueden administrarse solos, generalmente se administrarán en mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica o veterinaria estándar.

Por tanto, las realizaciones particulares de la presente invención se dirigen a composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden compuestos de Fórmula (I) y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, excipiente farmacéuticamente aceptable y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. A modo de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas de las realizaciones de la presente invención, los compuestos de Fórmula (I) pueden mezclarse con cualquier aglutinante, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento, agente de solubilización, y combinaciones de los mismos.

Una realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables, isótopos, N-óxidos, solvatos y estereoisómeros de los mismos, de acuerdo con cualquier realización descrita en la presente; y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende:

(A) una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto seleccionado entre los compuestos de Fórmula (I)



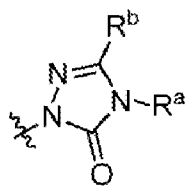
en donde

X es CH o N;

Y es CH o N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; alquienilo C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; haloalquienilo C₂₋₆; N(CH₃)₂; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con alquilo C₁₋₆; y fenilo;

R² es



en donde

R^a se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} ;
 R^b es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo, CN, Oalquilo C_{1-6} , Ohaloalquilo C_{1-6} y Ocicloalquilo C_{3-6} ;

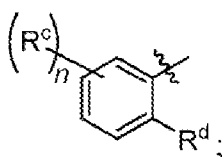
R^3 se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, CH_3 y OCH_3 ;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

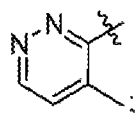
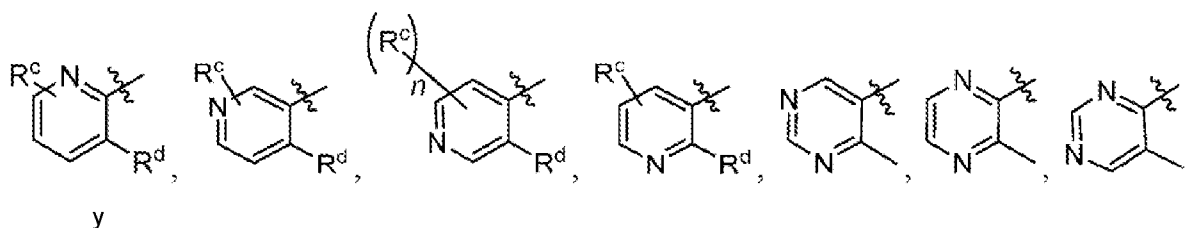
(a) alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos OCH_3 ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido con CH_3 , o OCH_3 ; CH_2 -cicloalquilo C_{3-6} ; y



(b)

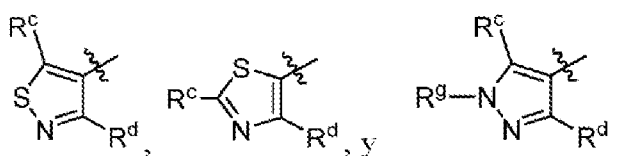


(c)



y

(d)



en donde

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; NO₂; OH; O-CH₂CH₂OH; y Oalquilo C₁₋₆;

R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; CN; y Oalquilo C₁₋₆;

R^g se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; y haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; y n es 1, o 2;

o sales farmacéuticamente aceptables, isótopos, N-óxidos, solvatos o estereoisómeros de los mismos; y (B) por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto mostrado en la Tabla 1 (por ejemplo, un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-142), o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero del compuesto de la Tabla 1, un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Tabla 1, o un metabolito farmacéuticamente activo del compuesto de la Tabla 1; y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las formas de dosificación oral sólidas, como comprimidos o cápsulas, que contienen uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en por lo menos una forma de dosificación a la vez, según sea apropiado. También es posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación sostenida.

Formas orales adicionales en las que pueden administrarse los presentes compuestos inventivos incluyen elixires, soluciones, jarabes y suspensiones; cada uno conteniendo opcionalmente agentes aromatizantes y agentes colorantes.

Alternativamente, pueden administrarse uno o más compuestos de Fórmula (I) por inhalación (intratraqueal o intranasal) o en forma de supositorio o pesario, o pueden aplicarse tópicamente en forma de loción, solución, crema, pomada o polvo para espolvorear. Por ejemplo, pueden incorporarse a una crema que comprenda, consista y/o consista esencialmente en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. También pueden incorporarse, a una concentración de entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 10% en peso de la crema, en una pomada que comprenda, consista y/o consista esencialmente en una base de cera o parafina blanda junto con los estabilizadores y conservantes que sean necesarios. Un medio alternativo de administración incluye la administración transdérmica usando de un parche cutáneo o transdérmico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (así como los compuestos de la presente invención solos) también pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intracavernosa, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o intratecal. En este caso, las composiciones también incluirán por lo menos un portador adecuado, un excipiente adecuado y un diluyente adecuado.

Para la administración parenteral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se usan mejor en forma de solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales y monosacáridos suficientes para hacer que la solución sea isotónica con la sangre.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma de comprimidos o pastillas para chupar, que pueden formularse de manera convencional.

A modo de ejemplo adicional, las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos uno de los compuestos de Fórmula (I) como ingrediente activo pueden prepararse mezclando el compuesto o compuestos con un portador farmacéuticamente aceptable, un diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador, el excipiente y el diluyente pueden adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral, etc.). Así, para preparaciones orales líquidas como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones, los portadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas como polvos, cápsulas y comprimidos, los portadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse opcionalmente con sustancias como azúcares, o recubrirse entéricamente para modular el lugar principal de absorción y disgregación. Para la administración parenteral, el portador, el excipiente y el diluyente incluyen habitualmente agua estéril, y pueden añadirse otros ingredientes para aumentar la solubilidad y la conservación de la composición. También pueden prepararse suspensiones o soluciones inyectables utilizando portadores acuosos junto con aditivos apropiados, como solubilizantes y conservantes.

De acuerdo con realizaciones particulares, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo puede comprender un intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3.000 mg, o cualquier cantidad o intervalo particular dentro del mismo, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad particular o intervalo del mismo, de ingrediente activo en un régimen de aproximadamente 1 a aproximadamente (4x) al día para un humano medio (70 kg); aunque, es evidente para un experto en la técnica que la cantidad terapéuticamente eficaz para un compuesto de Fórmula (I) variará al igual que las enfermedades, síndromes, afecciones y trastornos a tratar.

Una realización de la presente invención se dirige a una composición farmacéutica para administración oral, que comprende un compuesto de Fórmula (I) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg.

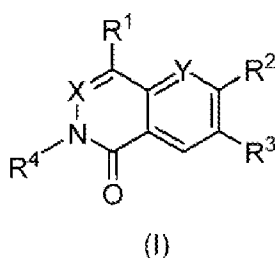
Ventajosamente, un compuesto de Fórmula (I) puede administrarse en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres y (4x) diarias.

Las dosificaciones óptimas de un compuesto de Fórmula (I) a administrar pueden determinarse fácilmente y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la potencia de la preparación y el avance de la enfermedad, síndrome, afección o trastorno. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluyendo el sexo, la edad, el peso, la dieta y el momento de la administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis para alcanzar un nivel terapéutico adecuado y el efecto terapéutico deseado. Las dosificaciones anteriores son, por tanto, ejemplares del caso medio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se justifiquen intervalos de dosificación más altos o más bajos, y tales están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores o mediante aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se administre un compuesto de Fórmula (I) a un sujeto que lo necesite.

De acuerdo con realizaciones particulares, uno o más compuestos de Fórmula (I) son útiles en métodos para tratar, mejorar y/o prevenir una enfermedad, un síndrome, una afección o un trastorno que se ve afectado por la inhibición de la actividad enzimática de DHODH.

Una realización adicional de la invención se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I), por ejemplo, inhibiendo la actividad de la enzima dihidroorotato oxigenasa, en el tratamiento de trastornos como trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes o cáncer;



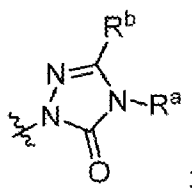
en donde

X es CH o N;

Y es CH o N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; alqueno C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; haloalqueno C₂₋₆; N(CH₃)₂; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con alquilo C₁₋₆; y fenilo;

R² es



en donde

R^a se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} ;
 R^b es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo,
 CN, Oalquilo C_{1-6} , Ohaloalquilo C_{1-6} y Ocicloalquilo C_{3-6} ;

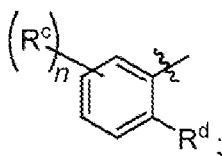
R^3 se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, CH_3 , y OCH_3 ;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

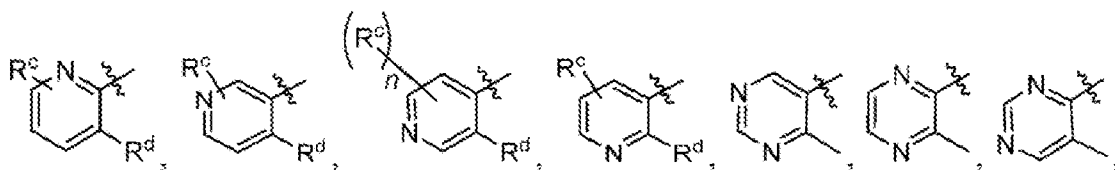
(a) alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos OCH_3 ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido con CH_3 , o OCH_3 ; CH_2 -cicloalquilo C_{3-6} ; y



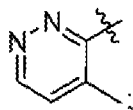
(b)



(c)

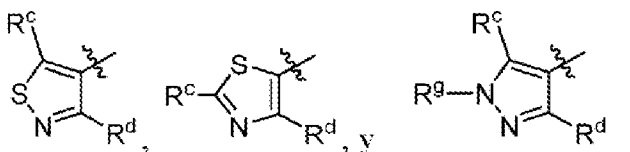


y



y

(d)



en donde

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 , y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3 ; NO_2 ; OH; $O-CH_2CH_2OH$; y Oalquilo C_{1-6} ;

R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 , y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3 ; CN; y Oalquilo C_{1-6} ;

R^g se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro

seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; y haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; y *n* es 1, o 2;

5 o sales farmacéuticamente aceptables, isótopos, N-óxidos, solvatos o estereoisómeros del mismo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica, o N-óxido del mismo, o una subrealización del mismo, para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno, o afección médica que comprende inhibir o alterar la actividad enzimática de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) y poner en la DHODH con dicho compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica, o N-óxido del mismo, o una subrealización del mismo, inhibiendo de este modo o alternado de otro modo la actividad enzimática de la DHODH.

15 Una realización adicional de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones médicas mediadas o afectadas de otro modo por la actividad de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) que comprende administrar dicho compuesto de Fórmula (I) a un sujeto con necesidad de ello.

20 Como se usa en la presente, el término "inhibidor de DHODH" puede referirse a un agente que inhibe o reduce la actividad de DHODH.

En una realización, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" (o "cantidad eficaz") se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar, por lo menos parcialmente, una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por la actividad enzimática de DHODH; o (ii) asociada con la actividad enzimática de DHODH; o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) de la enzima DHODH; o (2) reducir o inhibir la actividad de la enzima DHODH; o (3) reducir o inhibir la expresión de la DHODH; o (4) modificar los niveles proteicos de DHODH. Sin querer estar limitados por una teoría particular, se cree que los inhibidores de DHODH actúan inhibiendo la síntesis de ácido nucleico, la detención del ciclo celular o alterando la glicosilación postraducciona de proteínas implicadas en la regulación de la diferenciación mieloide dentro de las células tumorales progenitoras.

Una realización adicional de la invención es por lo menos un compuesto seleccionado de: compuestos de la Fórmula (I) (así como las Fórmulas (IA) y (IB), como un compuesto de la Tabla 1), enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (I) (así como las Fórmulas (IA) y (IB), como un compuesto de la Tabla 1), variaciones isotópicas de los compuestos de Fórmula (I) (así como las Fórmulas (IA) y (IB), como un compuesto de la Tabla 1), y sales farmacéuticamente aceptables de todos los anteriores, para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o al que se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno o afección médica mediada o afectada de otro modo por la actividad enzimática de DHODH, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto seleccionado de: dichos compuestos de Fórmula (I) (así como Fórmulas (IA), y (IB), como un compuesto de la Tabla 1), enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de Fórmula (I) (así como las Fórmulas (IA), y (IB), como un compuesto de la Tabla 1), variaciones isotópicas de los compuestos de Fórmula (I) (así como las Fórmulas (IA), y (IB), como un compuesto de la Tabla 1), y sales farmacéuticamente aceptables de todos los anteriores. Dicho de otro modo, de acuerdo con una realización, se proporciona por lo menos un compuesto seleccionado de: compuestos de la Fórmula (I) (así como las Fórmulas (IA) y (IB), como un compuesto de la Tabla 1), y sales farmacéuticamente aceptables de todos los anteriores, para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece o al que se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno o afección médica, como cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto seleccionado de: compuestos de Fórmula (I) (así como las Fórmulas (IA) y (IB), como un compuesto de la Tabla 1) y sales farmacéuticamente aceptables de todos los anteriores (por ejemplo, inhibiendo o alterando de otro modo la actividad de la enzima dihidroorotato oxigenasa en el sujeto).

En otra realización, los inhibidores de DHODH de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades inmunológicas que incluyen, pero no se limitan a, trastornos autoinmunes e inflamatorios, por ejemplo artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa, pancreatitis, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, fiebre reumática, gota, rechazo de órganos o trasplantes, rechazo crónico de aloinjertos, enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica, dermatitis incluyendo la atópica, dermatomiositis, psoriasis, enfermedades de Behcet, uveítis, miastenia grave, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogren, trastornos ampollasos, síndromes de vasculitis mediada por anticuerpos, vasculitis inmunocomplejas, trastornos alérgicos, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, neumonía, enfermedades pulmonares incluyendo edema, embolia, fibrosis, sarcoidosis, hipertensión y enfisema, silicosis, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad de BENTA, beriliosis y polimiositis.

65 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "afectar" o "afectado" (al referirse

a una enfermedad, trastorno o afección médica que se ve afectada por la inhibición o alteración de la actividad enzimática de la DHODH) incluye una reducción de la frecuencia y/o gravedad de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno; y/o incluye la prevención del desarrollo de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno o el desarrollo de la enfermedad, afección, síndrome o trastorno.

Una realización adicional de la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero del mismo.

De acuerdo con una realización, el cáncer se selecciona, pero no está limitado a, linfomas, leucemias, carcinomas y sarcomas.

Una realización adicional de la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, N-óxido, solvato, o estereoisómero del mismo, para el tratamiento de uno o más tipos de cáncer.

De acuerdo con realizaciones particulares, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero del mismo, para su uso en el tratamiento descrito en la presente está dirigido al tratamiento del cáncer, en donde el cáncer se selecciona de, pero no está limitado a:

leucemias, incluyendo, entre otras, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia (aguda) de células T, leucemia monocítica aguda, leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia mielomonocítica B bisfenotípica, leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemia linfocítica granular grande, leucemia de células plasmáticas y también síndrome mielodisplásico (MDS), que puede evolucionar a una leucemia mieloide aguda,

linfomas, incluyendo, entre otros, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma T no Hodgkin (T-NHL), subtipos de NHL como el linfoma difuso de células grandes (DLBCL), DLBCL de células B activadas, DLBCL de células B de centro germinal, linfoma de doble impacto y linfoma de doble expresión; linfoma anaplásico de células grandes, linfoma marginal de células B y linfoma mediastínico primario de células B, linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfoplasmático, linfoma linfoblástico B precursor, linfoma del sistema nervioso central, linfoma linfocítico pequeño (SLL) y leucemia linfocítica crónica (CLL); NHL de células T, como linfoma/leucemia linfoblástica T precursora, linfoma periférico de células T (PTCL), linfoma cutáneo de células T (CTCL), linfoma angioinmunoblástico de células T, linfoma extranodal de células T asesinas naturales, linfoma de células T tipo enteropatía, linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis, linfoma anaplásico de células grandes,

sarcomas, incluyendo, entre otros, sarcoma de tejidos blandos, gliosarcoma, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y el rabdomiosarcoma;

y

otros tipos de cáncer, como tumores sólidos, incluyendo, entre otros, cáncer de mama, carcinoma colorrectal, cáncer gástrico, gliosarcoma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y sarcoma.

En una realización, los cánceres que pueden beneficiarse de un tratamiento con inhibidores de DHODH de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, linfomas, leucemias, carcinomas y sarcomas, por ejemplo linfoma no Hodgkin, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), linfoma de zona marginal, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, cerebro (gliomas), glioblastomas, cáncer de mama, cáncer colorrectal/de colon, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, incluyendo los de células no pequeñas, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, carcinoma de células escamosas, cáncer de ovario, sarcoma, osteosarcoma, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de testículo, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, meduloblastoma, neuroblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer renal, cáncer urotelial, cáncer de vulva, cáncer de esófago, cáncer de glándulas salivales, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca y GIST (tumor del estroma gastrointestinal).

En otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con uno o más agentes medicinales, más particularmente con uno o más agentes anticancerígenos, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, antiproliferativos o inmunomoduladores, o con adyuvantes en la terapia contra el cáncer, por ejemplo, agentes inmunosupresores o antiinflamatorios. Ejemplos no limitativos adicionales de agentes anticancerígenos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen compuestos biológicos, como anticuerpos monoclonales (por ejemplo, que median en la función efectora al unirse a

antígenos asociados a células cancerosas, o bloquean la interacción de un receptor expresado en células cancerosas con un ligando soluble o unido a células), anticuerpos biespecíficos que median en la redirección de células inmunitarias, etc. De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, variante isotópica, N-óxido, solvato o estereoisómero del mismo, y una cantidad eficaz de uno o más agentes anticancerígenos adicionales para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el compuesto de la presente invención y el agente o agentes anticancerígenos adicionales se administran o simultáneamente (por ejemplo, como parte de la misma composición farmacéutica) o secuencialmente. De acuerdo con una realización, una composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (por ejemplo, seleccionado de compuestos de Fórmula (I), como un compuesto mostrado en la Tabla 1, sales farmacéuticamente aceptables, isótopos, N-óxidos, solvatos y estereoisómeros del mismo), una cantidad eficaz de uno o más agentes anticancerígenos adicionales, y opcionalmente uno o más excipientes.

Una realización adicional de la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables, isótopos, N-óxidos, solvatos, o estereoisómeros del mismo, como parte de regímenes quimioterapéuticos para el tratamiento de cánceres, linfomas y leucemias solos o en combinación con compuestos antitumorales clásicos bien conocidos por los expertos en la técnica.

MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

Se describirán ahora los compuestos ejemplares útiles en los métodos de la invención por referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos en la técnica reconocerán que, para obtener los varios compuestos de la presente, pueden seleccionarse adecuadamente materiales de partida de tal manera que los sustituyentes deseados en última instancia se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección cuando sea apropiado para proporcionar el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar de sustituyente deseado en última instancia, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse cuando sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son las definidas anteriormente en referencia a la Fórmula (I). Las reacciones pueden realizarse entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del solvente, y preferiblemente entre 0° C y la temperatura de reflujo del solvente. Las reacciones pueden calentarse empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también pueden llevarse a cabo en recipientes a presión sellados por encima de la temperatura de reflujo normal del solvente.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva, en particular en los esquemas y ejemplos, son las que figuran en la Tabla 2:

Tabla 2

Abreviatura	Nombre
Å	angstrom
ACN o MeCN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético glacial
AcOK	Acetato de potasio
AgBF ₄	Tetrafluoroborato de plata
AlMes	Trimetilaluminio
Ar	Argón
ac.	acuosa
AuCl ₃	Cloruro de oro(III)
BCl ₃	Tricloruro de boro
Bn o Bzl	bencilo
Boc	terc-butiloxycarbonilo
(Boc) ₂ O ₂	Dicarbonato de di-terc-butilo
Catacxium A Pd G2	Cloro[(di(1-adamantil)-N-butilfosfina)-2-(2-aminobifenilo)]paladio(II)
CdCl ₂	Cloruro de cadmio
Celite®	tierra de diatomeas
conc.	concentrado
CO ₂	Dióxido de carbono
(COC) ₂	Cloruro de oxalilo
CuI	Yoduro de cobre(I)
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre(II)
Cy ₂ NMe	N,N-Diciclohexilmetilamina
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
DCC	N,N'-diciclohexil-carbodiimida

(continuación)

Abreviatura	Nombre
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DIPEA o DIEA	diisopropiletil amina
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DEA	Dietanolamina
DHP	3,4-Dihidropirano
DMA	dimetilanilina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMP	periyodina de Dess-Martin o 1,1,1-Tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxo1-3-(1H)-ona
DMSO	dimetilsulfóxido
Dppf o DPPF	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
ES-API	ionización por electropulverización a presión atmosférica
ESI	ionización por electropulverización
Et ₃ N·3HF	Trihidrofluoruro de trietilamina
EtOAc o EA	acetato de etilo
EtOH	etanol
EtONa	Etóxido de sodio
EtMgBr	Bromuro de etilmagnesio
GCMS	cromatografía de gases-espectrometría de masas
h o hr(s)	hora u horas
H ₂	Gas hidrógeno
HCl	Cloruro de hidrógeno
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HPA	ácido hipofosforoso
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
i-PrMgCl	Cloruro de isopropilmagnesio
IPA	Isopropilamina
iPrOH	Alcohol isopropílico o 2-propanol
isovaleraldehído	3-metilbutanal
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de potasio
KI	Yoduro de potasio
K ₂ O ₅ O ₄ ·2H ₂ O	Osmato de potasio (VI) dihidrato
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
K ₃ PO ₄	Fosfato potásico
LCMS o LC/MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
MeOH	metanol
MeMgBr	bromuro de metilmagnesio
Mg(ClO ₄) ₂	Perclorato de magnesio
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
MHz	megahercios
min	minuto o minutos
MS	espectrometría de masas
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NaOEt	Etóxido de sodio

(continuación)

Abreviatura	Nombre
NaHCO_3	Bicarbonato sódico
Na_2CO_3	Carbonato sódico
NaIO_4	Periodato sódico
NaNO_2	Nitrito de sodio
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
N_2	Gas nitrógeno
NBS	N-Bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Hidracina monohidrato
NIS	N-iodosuccinimida
NH_4Cl	Cloruro de amonio
NH_4HCO_3	Bicarbonato amónico
$\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ o NH_4OH	Hidróxido de amonio
NMR	resonancia magnética nuclear
$[\text{Pd}(\text{alilo})\text{Cl}]_2$	Dímero de alilcloropaladio o Bis(alil)diclorodipaladio o Bis(alil) dicloropaladio o Bis(alilcloropaladio) o Dialilclorodipaladio
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	tetraquis(trifenilfosfina)paladio
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	acetato de paladio (II)
$\text{P}(\text{tBu}_3)\text{PdG}_2$ o $\text{tBu}_3\text{PPdG}_2$	cloro[(tri-terc-butilfosfina)-2-(2-aminobifenilo)] paladio(II)
PE	éter de petróleo
PPh_3	trifenilfosfina
ppm	partes por millón
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ o $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ -DCM	complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-diclorometano de dicloruro de paladio(II)
Pd/C	Paladio sobre carbono
PG	Grupo de protección
RP	fase inversa
ta o TA	temperatura ambiente
R_t	tiempo de retención
$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ o $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$	Catalizador de Wilkinson o Clorotris(trifenilfosfina)rodio(I)
Seg	segundo o segundos
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SiO_2	gel de sílice
SOCl_2	Cloruro de tionilo
O_2	Gas oxígeno
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio o bromuro de tetra-n-butilamonio
TBDPS	terc-butildifenilclorosilano
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBHP	hidroperóxido de terc-butilo
TBS	terc-butildimetilsililo
TES	trietilsilano
TIPS	triisopropilsilano
TEA o Et_3N	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TiCl_4	Tetracloruro de titanio
TLC	cromatografía en capa fina

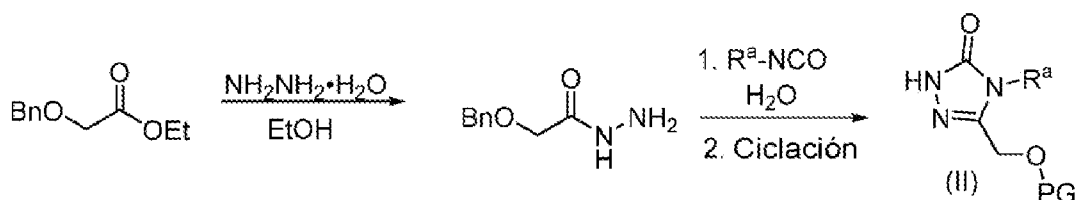
(continuación)

Abreviatura	Nombre
TF ₂ NPh	N-fenilbis(trifluorometanosufonimida)
triflato	trifluorometanosulfonilo
Tf O ₂	Anhídrido trifílico o anhídrido trifluorometanosulfónico
TMSOiPr	Isopropoxitrimetilsilano
(PTSA o pTsoH) o ácido tosílico	Ácido p-Toluenosulfónico

EJEMPLOS PREPARATORIOS

Se describirán ahora los compuestos ejemplares útiles en los métodos de la invención por referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen.

ESQUEMA 1

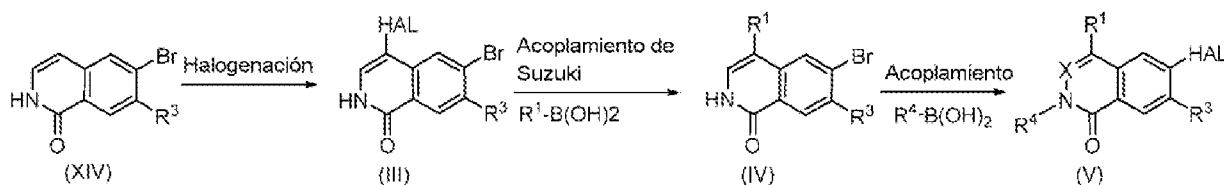


De acuerdo con el ESQUEMA 1, se prepara un compuesto de 1,2,4-triazol-5(4H)-ona de fórmula (II), donde PG es Bn, a partir de 2-(benciloxi)acetato de etilo en tres pasos. En un primer paso se prepara 2-(benciloxi)acetohidrazida mediante la reacción de 2-(benciloxi)acetato de etilo con hidrato de hidrazina, en un solvente adecuado como EtOH, y similares; a temperaturas que varían entre 70-85° C. La reacción de la hidrazida con un isocianato de fórmula R^a-NCO, donde R^a es alquilo C₁₋₆, en un solvente adecuado como agua, y similares; proporciona la semicarbazida correspondiente. La posterior ciclación de la semicarbazida con una base adecuada, como NaOH, en un solvente adecuado, como agua, proporciona un compuesto de fórmula (II), donde PG es Bn.

Un compuesto de fórmula (II), donde R^a es haloalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆; puede prepararse como se ha descrito anteriormente empleando un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula R^a-NCO, donde R^a es haloalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆.

El intercambio del grupo protector de un compuesto de fórmula (II), donde PG es Bn a un compuesto de fórmula (II) donde PG es TBDPS, se consigue en dos pasos empleando metodologías establecidas, como las descritas en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a ed., John Wiley & Sons, 1999. En un primer paso, la desprotección del grupo bencilo que se consigue bajo condiciones hidrogenolíticas conocidas por un experto en la técnica proporciona el alcohol. Por ejemplo, la desprotección se logra empleando un catalizador de paladio como Pd/C, y similares; bajo H₂; en un solvente adecuado como EtOH, MeOH, EtOAc, o una mezcla de los mismos, preferiblemente EtOH; con o sin la presencia de HCl; durante un periodo de 4 a 72 horas. En un segundo paso, la protección del alcohol correspondiente como el éter silílico, se logra con cloruro de terc-butildifenilsililo, una base adecuada tal como imidazol, dimetilaminopiridina, piridina, y similares; en un solvente como DMF, DCM, y similares; a temperaturas comprendidas entre 0° C y temperatura ambiente; proporciona un compuesto de fórmula (II) donde PG es TBDPS.

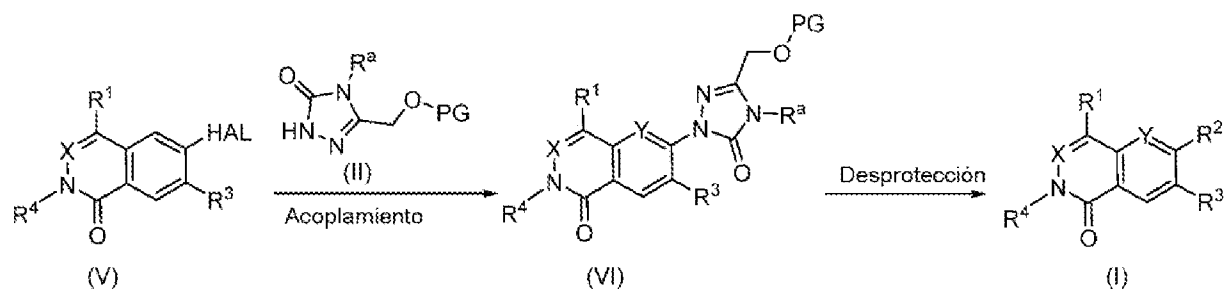
ESQUEMA 2



De acuerdo con el ESQUEMA 2, un compuesto de fórmula (XIV), en donde R³ es H, se trata con un reactivo halogenante como N-iodosuccinimida (NIS), y similares; en un solvente aprótico como acetonitrilo, y similares; en condiciones de calentamiento; para proporcionar el compuesto halogenado de fórmula (III), en donde HAL es yoduro. Un compuesto de fórmula R¹-B(OH)₂; se hace reaccionar en condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por un experto en la técnica con un compuesto de fórmula (III), para proporcionar un compuesto de fórmula (IV). Por

ejemplo, un compuesto de fórmula (III), en donde HAL es yoduro, se hace reaccionar con un ácido borónico (o éster borónico) disponible comercialmente o accesible sintéticamente, como $R^1-B(OH)_2$, en donde R^1 es un alqueno C_{2-6} o arilo opcionalmente sustituido, como se define en la Realización N° 1; un catalizador de paladio como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio, y similares; una base adecuada como fosfato de potasio, Cs_2CO_3 , y similares; en un solvente adecuado como dioxano, agua, etanol, o una mezcla de los mismos; para proporcionar un compuesto de fórmula (IV). Un compuesto de fórmula (IV), en donde R^3 es H, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $R^4-B(OH)_2$; en condiciones de acoplamiento Chan-Lam mediado por cobre (II) conocidas por un experto en la técnica, para proporcionar un compuesto de fórmula (V), en el que HAL es bromuro, X es CH y R^3 es H. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $R^4-B(OH)_2$, donde R^4 es como se define en la Realización N° 1; un catalizador como acetato de cobre (II), y similares; una base como piridina, NEt_3 , y similares; en un solvente adecuado como DCM, ACN, dioxano, THF, y similares; para proporcionar un compuesto de fórmula (V).

ESQUEMA 3



De acuerdo con el ESQUEMA 3, reacción de aminación aromática de tipo Ullmann del compuesto de fórmula (V), donde R^1 es alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, R^3 es H, R^4 es fenilo adecuadamente sustituido como se describe en la reivindicación 1, y HAL es Br; con un compuesto nucleófilo de fórmula (II) disponible comercialmente o accesible sintéticamente, donde R^2 es alquilo C_{1-6} ; como triazolonas adecuadamente protegidas, donde PG se selecciona de: bencilo, 4-metoxi bencilo, o un alquil o aril silano como TBDPS, TBS, TES, o TIPS; en presencia de CuI catalítico y una diamina como trans-1,2-diaminociclohexano, y una base como K_3PO_4 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , $NaHCO_3$, trietilamina, y similares; en un solvente adecuado como 1,4-dioxano, DMSO, DMF, THF, ACN, y similares; proporciona un compuesto de fórmula (VI), donde X es CH e Y es CH.

Un compuesto de fórmula (VI), donde PG es Bn y R^1 es alqueno C_{2-6} , se hace reaccionar en condiciones de reacción de ciclopropanación de Simmons-Smith conocidas por un experto en la técnica para proporcionar un compuesto de fórmula (VI) donde R^1 es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con alquilo C_{1-6} . Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VI), donde R^1 es



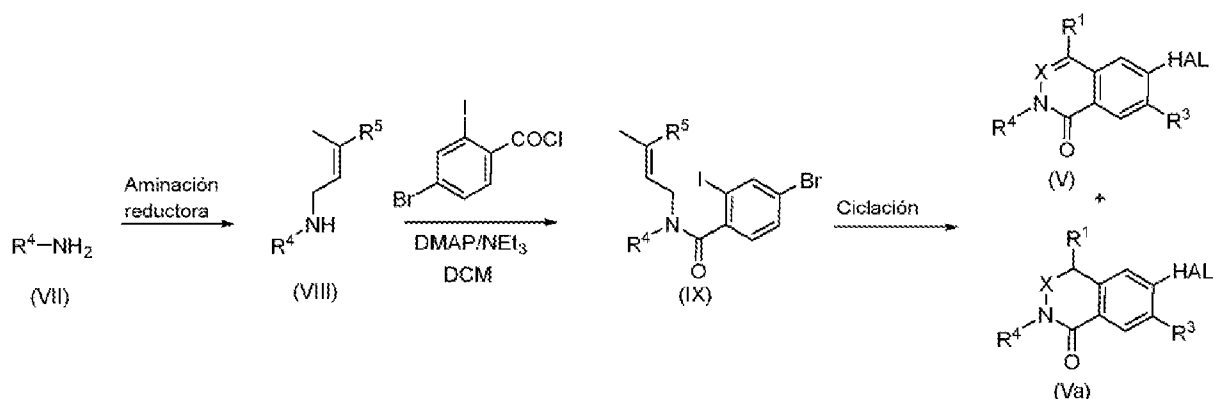
se hace reaccionar con diyodometano; dietilzina; en un solvente adecuado como tolueno, y similares; a temperaturas comprendidas entre 0° C y temperatura ambiente; durante un período de 3 a 26 h; para proporcionar un compuesto de fórmula (VI), donde R^1 es ciclopropilo sustituido con CH_3 .

La desprotección posterior empleando metodologías establecidas, como las descritas en T.W. Greene y P.G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., John Wiley & Sons, 1999), proporciona un compuesto de fórmula (I), donde X e Y son CH. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (VI), donde R^3 es H, y PG es TBDPS, se desprotege empleando condiciones conocidas por un experto en la técnica, preferiblemente con TBAF en un solvente adecuado como THF, y similares. En un método preferido, PG es TBDPS, y R^2 es alquilo C_{1-6} . Alternativamente, la eliminación de un grupo protector TBDPS se logra empleando fluoruro de trietilamina trihidrógeno ($Et_3N \cdot 3HF$).

La eliminación del grupo protector Bn se consigue en presencia de gas hidrógeno, en presencia de un catalizador como Paladio sobre carbono (Pd/C). La eliminación del grupo protector Bn también se logra empleando TFA, a una temperatura de aproximadamente 80° C.

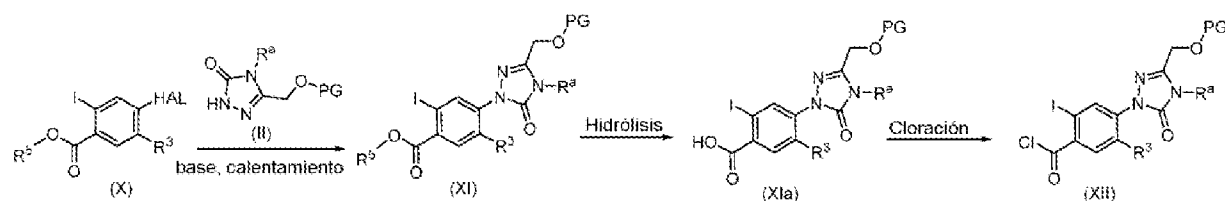
Un compuesto de Fórmula (I), donde X es CH; Y es CH; R^2 , R^3 , R^4 se define cada uno como se describe en la Realización N° 1; y R^1 es alqueno C_{2-6} , se reduce empleando condiciones de hidrogenación conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, reacción con Pd/C o catalizador de Wilkinson [$RhCl(PPh_3)_3$] bajo H_2 ; en un solvente adecuado como MeOH, THF, EtOAc, y similares; proporciona un compuesto de Fórmula (I) donde R^1 es alquilo C_{2-6} .

ESQUEMA 4



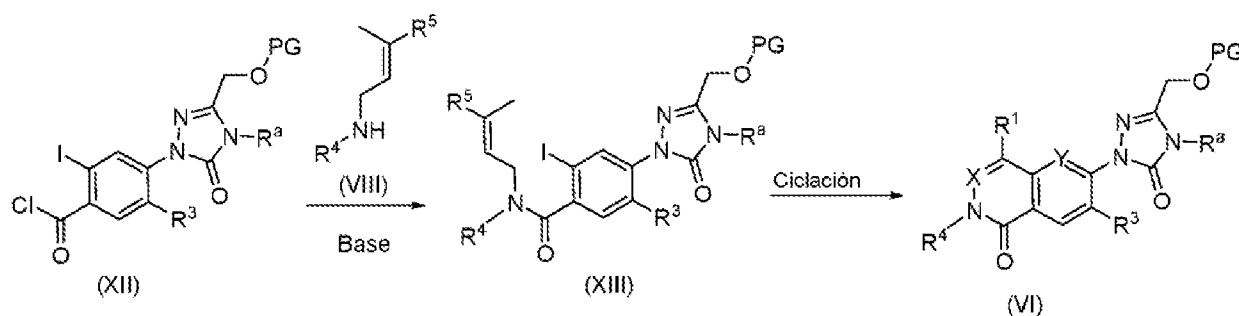
De acuerdo con el ESQUEMA 4, la aminación reductora de un compuesto de fórmula (VII), con α , β -aldehído insaturado como 3-metil-2-butenal, 3-metilpent-2-enal, y similares; empleando TiCl_4 ; y una base como trietilamina; en un solvente aprótico como diclorometano (DCM), y similares; proporciona una enamina intermedia que se reduce posteriormente empleando un agente reductor como NaBH_4 , y similares; para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII) donde R^5 es alquilo C_{1-4} , R^4 es como se define en la Realización N° 1. Un compuesto de fórmula (VIII) se acopla con cloruro de 4-bromo-2-yodobenzoilo disponible comercialmente o accesible sintéticamente empleando una base como trietilamina y 4-dimetilaminopiridina (DMAP); en un solvente aprótico anhidro como diclorometano (DCM), y similares; para proporcionar un compuesto de fórmula (IX). El tratamiento de un compuesto de fórmula (IX), con acetato de paladio (II), bromuro de tetrabutilamonio y acetato de potasio en condiciones de reacción de calentamiento de Heck, proporciona los compuestos ciclados intramoleculares de fórmula (V), en donde R^1 es alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, R^3 es H, X es CH y HAL es Br; y (Va) en donde R^1 es alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, R^3 es H, X es CH_2 , y HAL es Br.

ESQUEMA 5



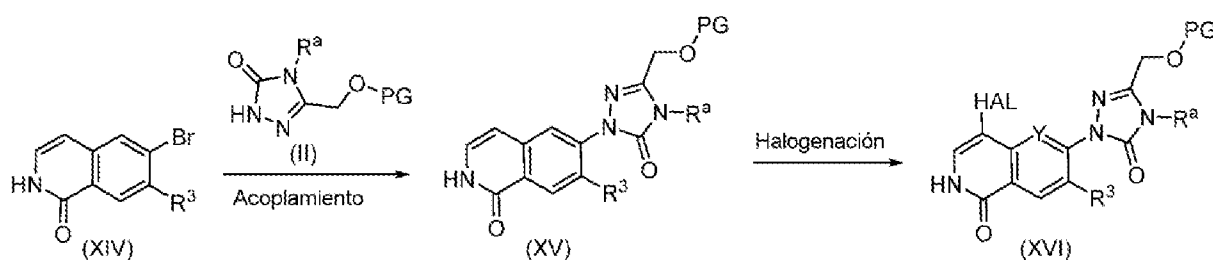
De acuerdo con el ESQUEMA 5, la reacción de un compuesto de fórmula (X) disponible comercialmente o accesible sintéticamente, donde HAL es F, R^3 es F, y R^5 es H o alquilo C_{1-4} ; con un compuesto nucleófilo de fórmula (II) disponible comercialmente o accesible sintéticamente, donde R^9 es alquilo C_{1-6} , como triazolonas adecuadamente protegidas, donde PG se selecciona de: bencilo, 4-metoxi bencilo, o un alquil o aril silano como TBDPS, TBS, TES, o TIPS; en presencia de una base como K_3PO_4 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaHCO_3 , trietilamina, y similares; en un solvente adecuado como DMSO, DMF, THF, ACN, y similares; proporciona un compuesto de fórmula (XI). En un método preferido, PG es Bn, y R^9 es alquilo C_{1-6} . El éster de fórmula (XI), cuando R^5 es alquilo C_{1-4} , se hidroliza a su ácido correspondiente, en condiciones ácidas o básicas. Por ejemplo, el tratamiento del éster terc-butílico (R^5 es tert-Bu) con TFA; o alternativamente, la hidrólisis con una base como NaOH, en un solvente acuoso, proporciona un compuesto de fórmula (XIa), donde R^5 es H. Un compuesto de fórmula (XIa) se clora, empleando condiciones conocidas por un experto en la técnica, para proporcionar el cloruro de acilo de fórmula (XII). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XIa) se calienta en SOCl_2 ; o se trata con cloruro de oxalilo en DCM.

ESQUEMA 6



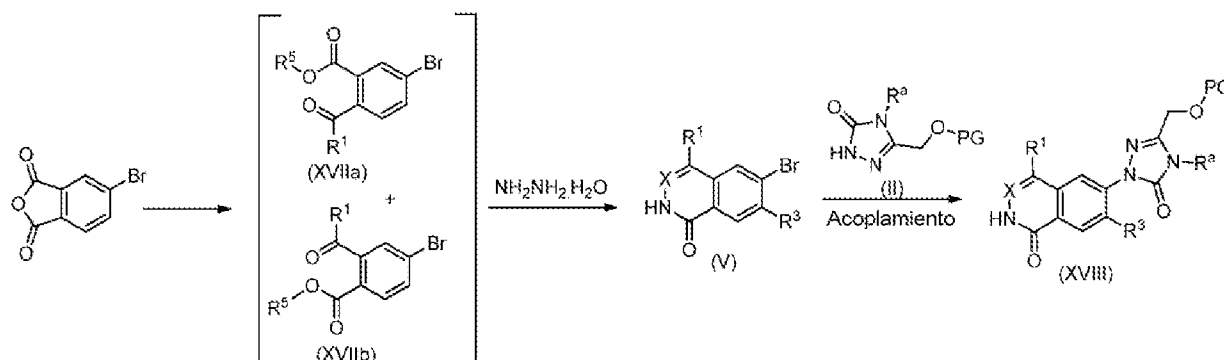
De acuerdo con el ESQUEMA 6, un compuesto de fórmula (XII), donde R^3 es H o F, PG es Bn, y R^a es alquilo C_{1-6} ; se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII), donde R^5 es alquilo C_{1-4} , empleando una base como una mezcla de trietilamina (TEA) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP); en un solvente aprótico anhidro como diclorometano (DCM), y similares; para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII). Un compuesto de fórmula (VI), donde X es CH e Y es CH, se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula (XIII), en donde R^1 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido como se describe en la reivindicación 1 con acetato de paladio (II), bromuro de tetrabutilamonio y acetato de potasio en condiciones de reacción de calentamiento de Heck, que proporciona una mezcla de compuestos ciclados intramoleculares, que luego se separa para aislar un compuesto intermedio donde R^1 es alquilo C_{2-6} , y R^3 es H o F.

ESQUEMA 7



De acuerdo con el ESQUEMA 7, la reacción de aminación aromática de tipo Ullmann de un compuesto de fórmula (XIV), donde R^3 es H o F, con un compuesto de fórmula (II); como triazolas adecuadamente protegidas, donde PG se selecciona de: bencilo, 4-metoxi bencilo, o un alquil o aril silano como TBDPS, TBS, TES, o TIPS; de acuerdo con los métodos descritos anteriormente; proporciona un compuesto de fórmula (XV). En un método preferido, PG es Bn, y R^a es alquilo C_{1-6} . Un compuesto de fórmula (XV) se trata con un reactivo de halogenación como N-iodosuccinimida (NIS), y similares; en un solvente aprótico como acetonitrilo, y similares; en condiciones de calentamiento; proporciona un compuesto halogenado de fórmula (XVI), donde Y es CH y HAL es yoduro.

ESQUEMA 8

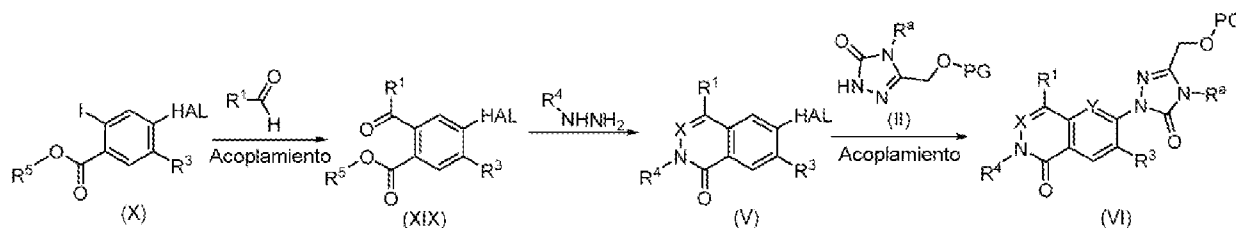


De acuerdo con el ESQUEMA 8, los compuestos de fórmula (XVIIa) y (XVIIb) se preparan a partir de 5-bromo-2-isobenzofuranone en dos pasos. La 5-bromo-2-isobenzofuranone se hace reaccionar con un reactivo de Grignard alquilo adecuadamente sustituido disponible comercialmente o accesible sintéticamente, como i-

PrMgCl, EtMgBr, y similares; en presencia de CdCl₂; en solvente aprótico como THF, y similares; seguido de tratamiento posterior con un agente alquilante de fórmula R⁵-I, donde R⁵ es alquilo C₁₋₄ (como yodometano o yodoetano); en presencia de bases como K₂CO₃, Cs₂CO₃, y similares; en un solvente aprótico como DMF, DMSO, y similares; proporciona una mezcla de ésteres regio-isoméricos de fórmula (XVIIa) y (XVIIb), donde R¹ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. De manera similar, pueden usarse reactivos de Grignard arilo para proporcionar compuestos de fórmula (XVIIa) y (XVIIb), en donde R¹ es un fenilo adecuadamente sustituido. Los regio-isómeros de fórmula (XVIIa) y (XVIIb) no se separan, sino que se usan directamente y se convierten en la flalazinona correspondiente (mezcla). Por ejemplo, una mezcla de fórmula (XVIIa) y fórmula (XVIIb) se trata con exceso de hidracina; en un solvente adecuado como etanol o metanol; a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y 90° C; durante un periodo de 6 a 20 horas. El compuesto de flalazinona de fórmula (V) deseado puede separarse fácilmente del otro regioisómero por precipitación, cristalización o purificación mediante cromatografía ultrarrápida. La reacción de aminación aromática de tipo Ullmann de un compuesto de fórmula (V), con una triazolona adecuadamente protegida de fórmula (II), donde R^a es alquilo C₁₋₆, y PG se selecciona de: bencilo, 4-metoxi bencilo, o un alquil o aril silano como TBDPS, TBS, TES, o TIPS; en presencia de Cu catalítico y una diamina como trans-1,2-diaminociclohexano, y una base como K₃PO₄, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, trietilamina, y similares; en un solvente adecuado, como 1,4-dioxano, DMSO, DMF, THF, ACN y similares; proporciona un compuesto de fórmula (XVIII), en donde X es N.

Un compuesto de fórmula (XVIII), en donde R¹ es alqueno C₂₋₆, se hace reaccionar en condiciones de reacción de ciclopropanación de Simmons-Smith conocidas por un experto en la técnica, para proporcionar un compuesto de fórmula (XVIII) en donde R¹ es cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XVIII), donde R¹ es alqueno C₂₋₆, se hace reaccionar con diyodometano; dietilzinc; en un solvente adecuado como tolueno, y similares; a temperaturas que varían entre 0° C y temperatura ambiente; durante un periodo de 24 a 26 h; para proporcionar un compuesto de fórmula (XVIII), donde R¹ es ciclopropilo sustituido con CH₃.

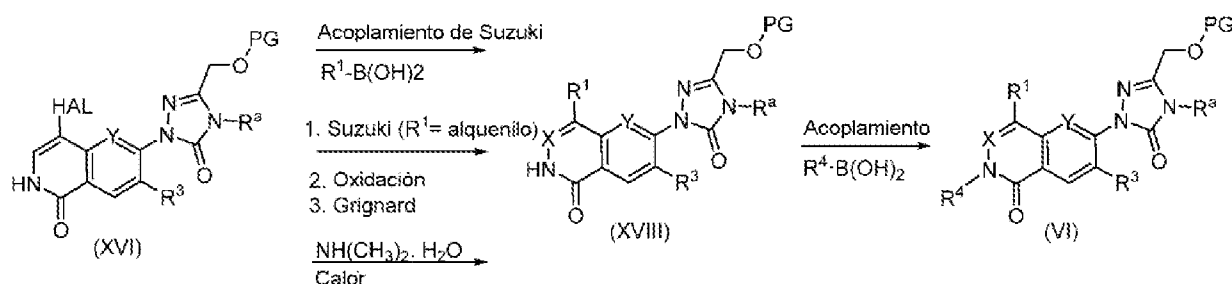
ESQUEMA 9



De acuerdo con el ESQUEMA 9, un compuesto de fórmula (X), donde HAL es Br, R³ es H, y R⁵ es CH₃, se acopla en una reacción de carbonilación catalizada por paladio con un aldehído de fórmula R¹-CHO, disponible comercialmente o accesible sintéticamente, donde R¹ es alquilo C₁₋₆; para proporcionar el compuesto cetónico correspondiente de fórmula (XIX), (una transformación similar ha sido descrita por Suchand et al, *J. Org. Chem.* 2016, 81, 6409-6423). Por ejemplo, la reacción de 4-bromo-2-yodobenzoato de metilo con isobutilaldehído; en presencia de un catalizador de paladio como Pd(OAc)₂, Ag₂O; y un agente oxidante como solución acuosa de hidroperóxido de terc-butilo (TBHP); a una temperatura de aproximadamente 120° C; durante un periodo de 10-14 h; proporcionó 4-bromo-2-isobutilbenzoato de metilo. Un compuesto de cetona de fórmula (XIX) se hace reaccionar con hidrazina R⁴-NHNH₂, donde R⁴ es arilo adecuadamente sustituido, como 2-cloro-6-fluorofenilhidrazina; para proporcionar un compuesto de fórmula (V), donde X es N. La reacción de aminación aromática de tipo Ullmann de un compuesto de fórmula (V) con una triazolona (II) adecuadamente protegida, como se ha descrito anteriormente, proporciona un compuesto de fórmula (VI), donde Y es CH, y R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₆.

Un compuesto de fórmula (VI), donde Y es CH, y R¹ es fenilo y X es N, puede prepararse de manera similar, empleando métodos descritos anteriormente mediante el acoplamiento de 4-bromo-2-yodobenzoato de metilo con un aldehído de fórmula R¹-CHO disponible comercialmente o accesible sintéticamente, donde R¹ es fenilo.

ESQUEMA 10



De acuerdo con el ESQUEMA 10, un compuesto de fórmula $R^1-B(OH)_2$; se hace reaccionar en condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por un experto en la técnica, con un compuesto de fórmula (XVI), para proporcionar un compuesto de fórmula (XVIII), donde X es CH. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XVI), donde Y es CH y HAL es yoduro, se hace reaccionar con un ácido borónico (o éster borónico) disponible comercialmente o accesible sintéticamente, como $R^1-B(OH)_2$, donde R^1 es un alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o arilo opcionalmente sustituido, como se define en la Realización N° 1; un catalizador de paladio como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), y similares; una base adecuada como fosfato de potasio, CS_2CO_3 , y similares; en un solvente adecuado como dioxano, agua, etanol, o una mezcla de los mismos, para proporcionar un compuesto de fórmula (XVIII), donde X es CH. Se ha observado que durante la reacción de acoplamiento como se ha descrito anteriormente, la pérdida del yoduro durante las condiciones de reacción proporcionó un compuesto de fórmula (XVIII), donde X es CH, y R^1 es H. Un compuesto de fórmula (XVIII), donde X es CH o N, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $R^4-B(OH)_2$; en condiciones de acoplamiento de Chan-Lam mediadas por cobre (II) conocidas por un experto en la técnica, o como se ha descrito anteriormente, para proporcionar un compuesto de fórmula (VI), donde X es CH o N, R^1 es un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, R^3 es H o F, y R^4 es un fenilo adecuadamente sustituido como se describe en la reivindicación 1.

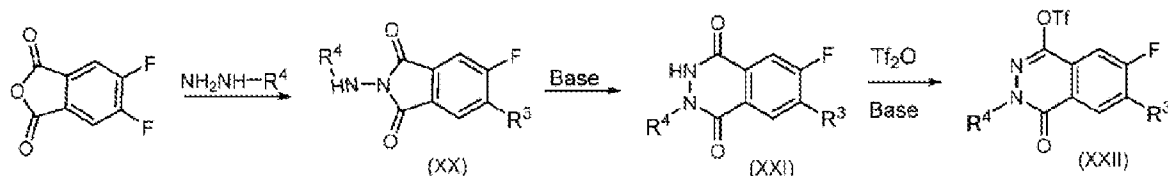
Un compuesto de fórmula (XVIII), donde R^1 es $N(CH_3)_2$ se prepara a partir de un compuesto de fórmula (XVI), donde HAL es Br y PG es Bn. La reacción de un compuesto de fórmula (XVI) con una amina bs como $NH(CH_3)_2$ en agua; a una temperatura de aproximadamente $110^\circ C$; durante un periodo de 96 horas h; proporciona un compuesto de fórmula (XVIII) donde R^1 es $N(CH_3)_2$, y R^a es alquilo C_{1-6} . Un compuesto de fórmula (I), donde R^1 es $N(CH_3)_2$ se prepara de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

Un compuesto de fórmula (XVIII), onde R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con OH, se prepara a partir de un compuesto de fórmula (XVIII), donde R^1 es alquenilo C_{2-6} , y PG es Bn en dos pasos. En un primer paso, la reacción de un compuesto de fórmula (XVIII), donde R^1 es



bajo condiciones de oxidación como NaO_4 , y $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ u OsO_4 ; en un solvente adecuado como THF/ H_2O ; a temperaturas que varían entre $0^\circ C$ y temperatura ambiente; durante un periodo de 48 a 72 horas; proporciona un compuesto intermedio de cetona. En un segundo paso, la reacción del compuesto intermedio de cetona con un reactivo de Grignard como bromuro de metilmagnesio; en un solvente adecuado como éter dietílico; a temperaturas que varían entre $0^\circ C$ y temperatura ambiente; durante un periodo de 3 a 30 horas; proporciona un compuesto de fórmula (XVIII), donde R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con OH.

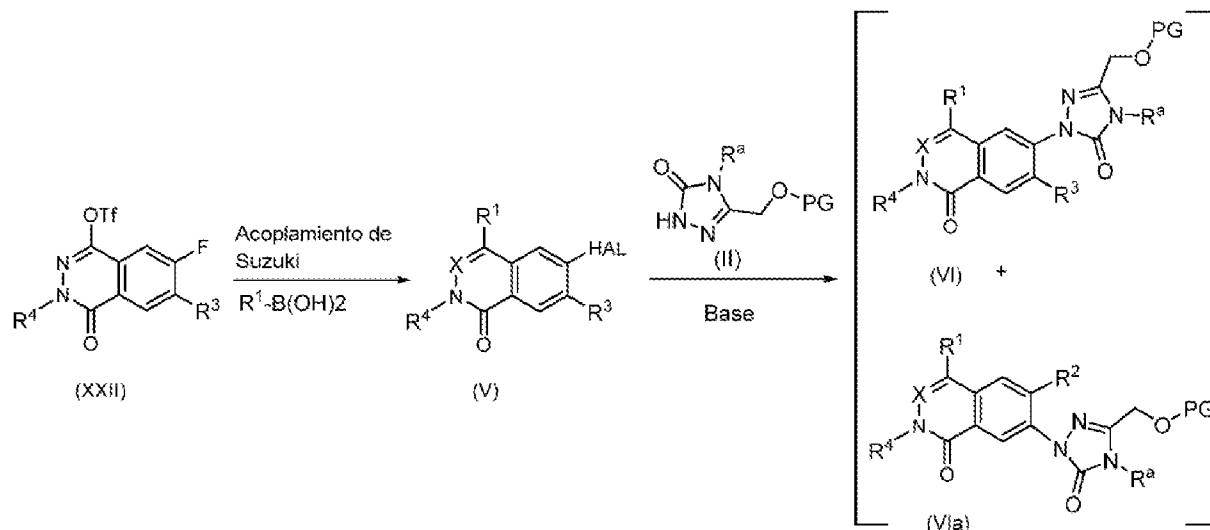
ESQUEMA 11



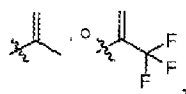
De acuerdo con el ESQUEMA 11, el anhídrido 4,5-difluorftálico se hace reaccionar con un compuesto de hidracina de fórmula R^4-NHNH_2 , donde R^4 es un fenilo o heteroarilo adecuadamente sustituido, como clorhidrato de (2-cloro-6-fluorofenil)hidracina; en ácido acético; a una temperatura de aproximadamente $125^\circ C$; durante un periodo de aproximadamente 1.5 h para proporcionar un compuesto de fórmula (XX), en donde R^3 es F. El reordenamiento de

un compuesto de fórmula (XX) proporciona un compuesto de expansión anular de fórmula (XXI), en condiciones básicas como etóxido sódico o metóxido sódico; en un solvente prótico como etanol, metanol y similares; a temperatura ambiente; durante un periodo de aproximadamente 1,5 h. La derivación de un compuesto de fórmula (XXI), con un grupo saliente a base de sulfonato como trifluorometanosulfonilo (triflato), se consigue por reacción con un agente triflatante como anhídrido trifluorometanosulfónico (TF_2O), una base como trietilamina (TEA), piridina, y similares, en un solvente adecuado como DCM y similares, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXII). Pueden usarse agentes de triflación más suaves, como N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (TF_2NPh), una base como TEA, DIEA y similares, en un solvente adecuado como DCM y similares.

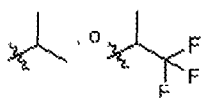
ESQUEMA 12



De acuerdo con el ESQUEMA 12, un compuesto de fórmula $\text{R}^1\text{-B(OH)}_2$; se hace reaccionar en las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas anteriormente, con un compuesto de fórmula (XXII), para proporcionar un compuesto de fórmula (V), donde X es N. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XXII), se hace reaccionar un ácido borónico (o éster borónico) disponible comercialmente o accesible sintéticamente, como $\text{R}^1\text{-B(OH)}_2$, donde R^1 es alqueno C_{2-6} o haloalqueno C_{2-6} , como se define en la Realización N° 1; un catalizador de paladio como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) o dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), y similares; una base adecuada como fosfato potásico, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , y similares; en un solvente adecuado como dioxano, agua, etanol, o una mezcla de los mismos, para proporcionar un compuesto de fórmula (V). Un compuesto de fórmula (V), en donde R^1 es alquilo C_{2-6} o haloalquilo C_{2-6} , se prepara fácilmente por hidrogenación selectiva de un compuesto de fórmula (V), en donde R^1 es alqueno C_{2-6} o haloalqueno C_{2-6} . Por ejemplo, la reacción de un compuesto de fórmula (V), donde R^1 es

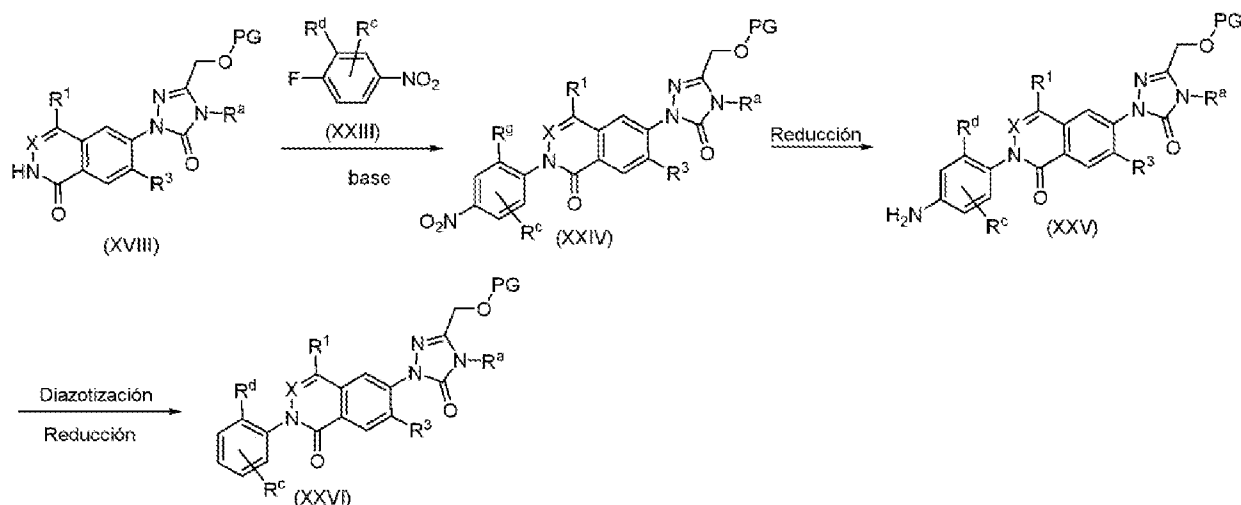


bajo condiciones de hidrogenación empleando un catalizador como Pd/C y similares, en un solvente adecuado como EtOAc, y similares; bajo una atmósfera de gas hidrógeno (20-45 psi) a temperatura ambiente; durante un periodo de 4 a 24 horas; proporciona un compuesto de fórmula (V), donde R^1 es



La reacción de un compuesto de fórmula (V), con una triazolona adecuadamente protegida de fórmula (II), empleando las condiciones descritas anteriormente, proporciona una mezcla de compuestos de fórmula (VI) y (VIa) que pueden separarse antes o después de la desprotección del grupo protector.

ESQUEMA 13

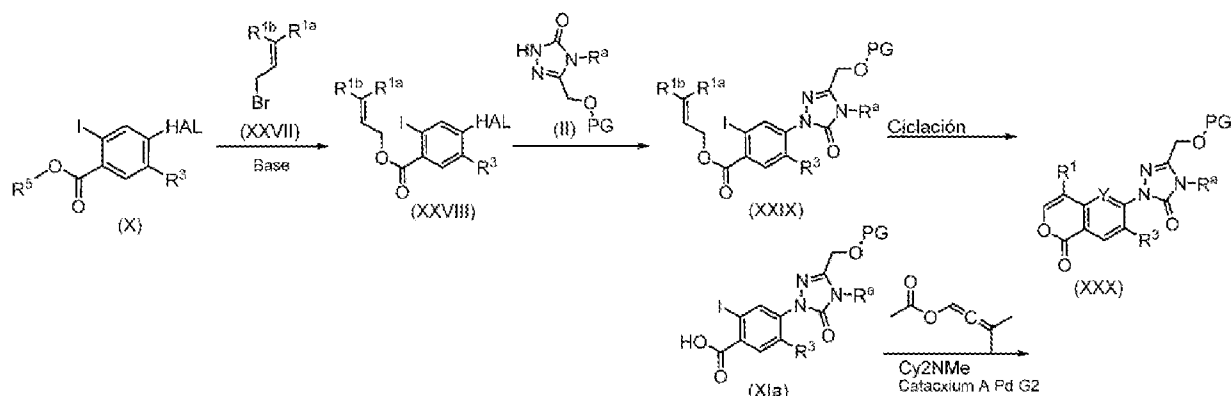


De acuerdo con el ESQUEMA 13, la N-arilación de un compuesto de fórmula (XVIII) se consigue por reacción de un compuesto fluorado de fórmula (XXIII) adecuadamente sustituido, disponible comercialmente o accesible sintéticamente, donde R^c y R^d son como se definen en la realización N° 1. Un compuesto de fórmula (XVIII), donde R^1 es H, alqueno C_{2-6} , haloalqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con alquilo C_{1-6} , y X es CH o N, se hace reaccionar en condiciones de reacción de desplazamiento nucleofílico, con un compuesto fluorado de fórmula (XXIII) disponible comercialmente o accesible sintéticamente; en presencia de una base como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares; en solvente aprótico como DMF, DMSO, y similares; a temperaturas comprendidas entre 65 y 100° C para obtener un compuesto de fórmula (XXIV).

La reducción del compuesto de fórmula (XXIV) se consigue empleando zinc o hierro y NH_4Cl ; en un solvente mixto de metanol y agua; para proporcionar un compuesto amino de fórmula (XXV).

La diazotización de un compuesto de fórmula (XXV) con $NaNO_2$; en una solución acuosa ácida u otros reactivos de nitrito; en un solvente orgánico, como EtOH, y similares; a una temperatura de 0° C; y posteriormente la reducción del grupo diazo con zinc a temperaturas que varían entre 0 y 85° C; o mediante tratamiento con H_3PO_2 ; proporciona un compuesto de fórmula (XXVI), donde R^c y R^d se definen como se describe en la Realización N° 1.

ESQUEMA 14



De acuerdo con el ESQUEMA 14, un compuesto de fórmula (X), donde HAL es F, R^5 es H y R^3 es F, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXVII) disponible comercialmente o accesible sintéticamente, donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-4} , como 1-bromo-3-metil-2-butenol; en presencia de una base como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares; en un solvente adecuado como DMSO, DMF, THF, ACN, y similares; para proporcionar un compuesto éster de fórmula (XXVIII), donde R^3 es F, y HAL es F. Un compuesto de fórmula (XXVIII), donde R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente de haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} puede elaborarse de manera similar. La reacción de un éster de fórmula (XXVIII) con un compuesto de triazolona adecuadamente protegido de fórmula (II); en presencia de una base como K_3PO_4 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , $NaHCO_3$, trietilamina, y similares; en un solvente adecuado como 1,4-dioxano, DMSO, DMF, THF, ACN, y similares; proporciona un compuesto de

fórmula (XXIX). En un método preferido, PG es Bn, y R^a es alquilo C₁₋₆. Un compuesto de fórmula (XXIX), en donde R³ es H o F, se somete a ciclación intramolecular en condiciones de reacción de Heck, por ejemplo empleando un catalizador como cloro[(tri-terc-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)] paladio(II) (P(tBu₃)PdG₂), N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina, en un solvente adecuado como tolueno, y similares; a una temperatura de aproximadamente 15 a 80° C; durante un periodo de aproximadamente 18 a 36 horas; para proporcionar un compuesto de isocumarina de fórmula (XXX), donde Y es CH y R¹ es isopropilo, R³ es H o F, R^a y PG se definen como se ha descrito anteriormente.

Un compuesto de isocumarina de fórmula (XXX), donde R¹ es



se prepara a partir de un compuesto de fórmula (XIa) y acetato de metilbuta-1,2-dien-1-ilo. El acetato de metilbuta-1,2-dien-1-ilo está disponible comercialmente o se prepara en dos pasos a partir de 2-metil-3-buten-2-ol. El anhídrido acético se hace reaccionar con 2-metil-3-buten-2-ol, en presencia de un catalizador como Mg(ClO₄)₂, en un solvente adecuado como DCM, y similares; para obtener acetato de 2-metilbut-3-en-2-ilo. El acetato de 2-metilbut-3-en-2-ilo se hace reaccionar con una cantidad catalítica de un ácido de Lewis como AgBF₄, AgClO₄, PtCl₂, y similares; para proporcionar acetato de 3-metilbuta-1,2-dien-1-ilo. El acetato de 3-metilbuta-1,2-dien-1-ilo se acopla con un compuesto de fórmula (XIa), donde R⁵ es H, empleando ciclación intermolecular en condiciones de reacción de Heck como las descritas anteriormente, como empleando un catalizador como acetato de paladio (II) de Catacxium A Pd G2, y Cy₂ NMe, reactivo de transferencia de fase como bromuro de tetrabutilamonio, y una base como acetato de potasio, en un solvente adecuado como DMF, y similares; a una temperatura de 70 a 90° C durante un periodo de 10 a 16 horas; para proporcionar el compuesto de isocumarina de fórmula (XXX), donde Y es CH y R¹ es

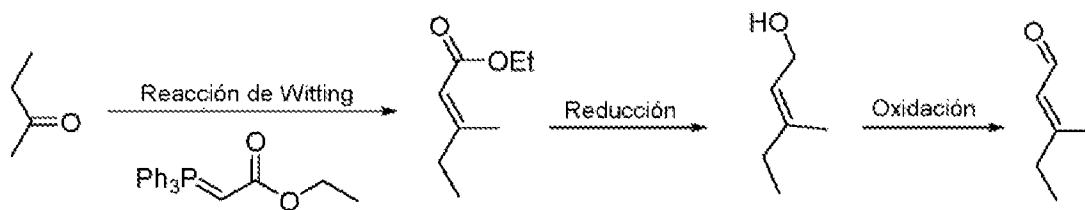


Un compuesto de fórmula (XXX), donde Y es CH y R¹ es



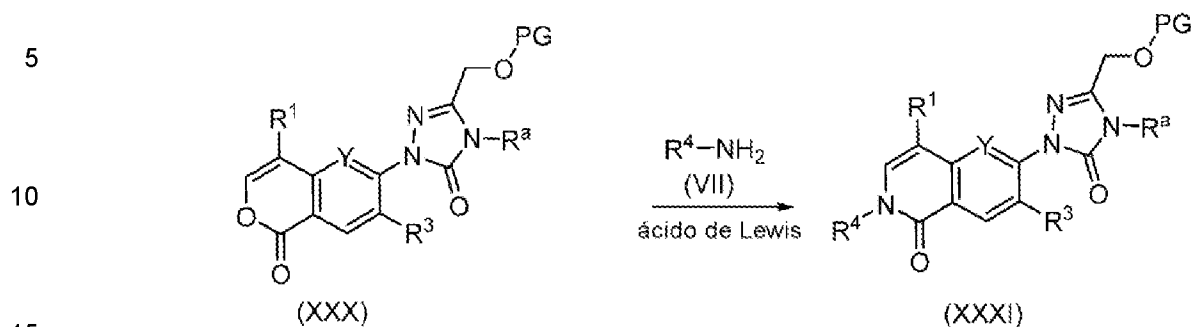
se reduce selectivamente en condiciones de hidrogenación empleando un catalizador como el catalizador de Wilkinson [RhCl(PPh₃)₃] y similares, en un solvente adecuado como THF, y similares; a temperatura ambiente, proporciona un compuesto isocumarínico de fórmula (XXX), donde R¹ es isopropilo.

ESQUEMA 15



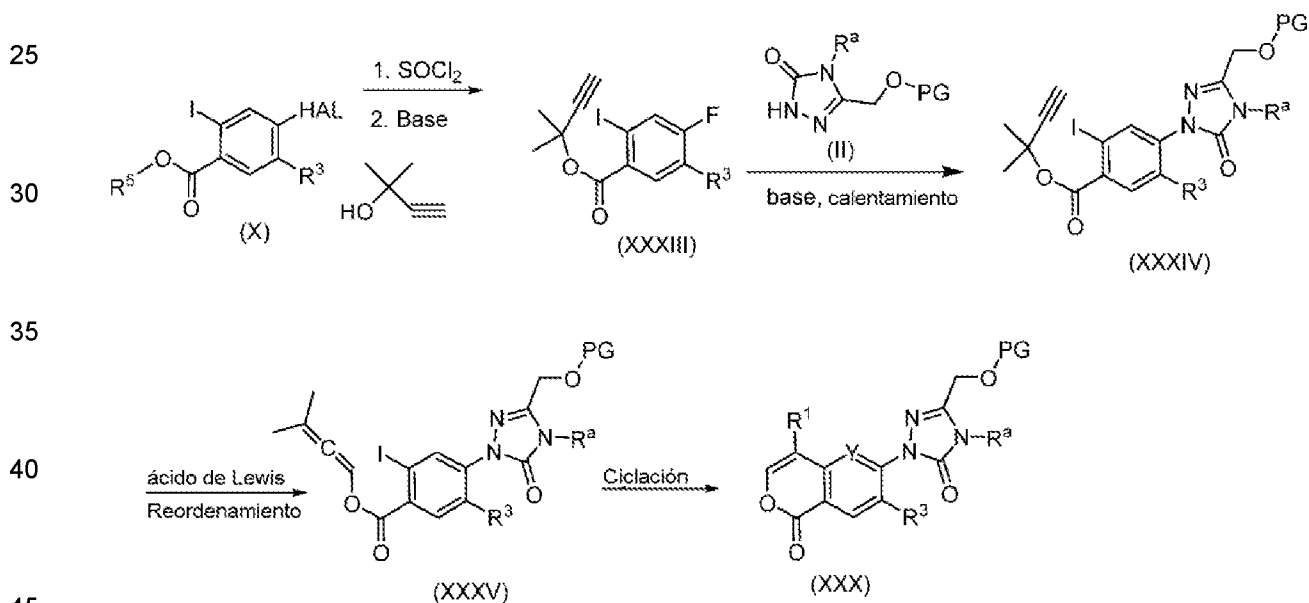
De acuerdo con el ESQUEMA 15, la 2-butanona se convierte en 3-metilpent-2-enoato de etilo empleando condiciones de reacción de Wittig conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, la 2-butanona se hace reaccionar con un iliuro de trifenilfosfonio como (carbetoximetileno) trifenilfosforano, con o sin un aditivo como ácido benzoico, LiCl, y dodecilsulfato de sodio (SDS), y similares, en un solvente adecuado como tolueno, a temperaturas que varían entre ta y la temperatura de reflujo del solvente, durante un periodo de 12-24 h. El 3-metilpent-2-enoato de etilo se reduce a 3-metilpent-2-en-1-ol empleando un agente reductor adecuado, como DIBAL-H, en un solvente adecuado, como tolueno, y similares, a temperaturas comprendidas entre -78° C y temperatura ambiente. El 3-metilpent-2-en-1-ol se oxida a 3-metilpent-2-enal empleando condiciones de oxidación conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, DMP (periyodinano de Dess-Martin), SO₃-piridina, condiciones de Swern [(COCl)₂, DMSO, Et₃N], PCC, y similares, en un solvente como EtOAc, DMSO, DCM, y similares, a temperaturas comprendidas entre aproximadamente -78° C y temperatura ambiente (aproximadamente 23° C). En un método preferido, el 3-metilpent-2-en-1-ol se oxida a 3-metilpent-2-enal con periyodinano de Dess-Martin, en DCM, a 25° C durante un periodo de 1-4 h.

ESQUEMA 16



20 De acuerdo con el ESQUEMA 16, una isocumarina de compuesto de fórmula (XXX), donde Y es CH, se hace reaccionar con un compuesto de amina disponible comercialmente o accesible sintéticamente de fórmula R^4-NH_2 , donde R^4 es como se define en la realización N° 1; un ácido de Lewis como $AlMe_3$, $AlCl_3$, y similares; en un solvente aprótico adecuado como DCM, tolueno, y similares; para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXI), donde Y es CH, y R^1 , R^3 , R^4 y R^a se definen como se describe en la realización N° 1.

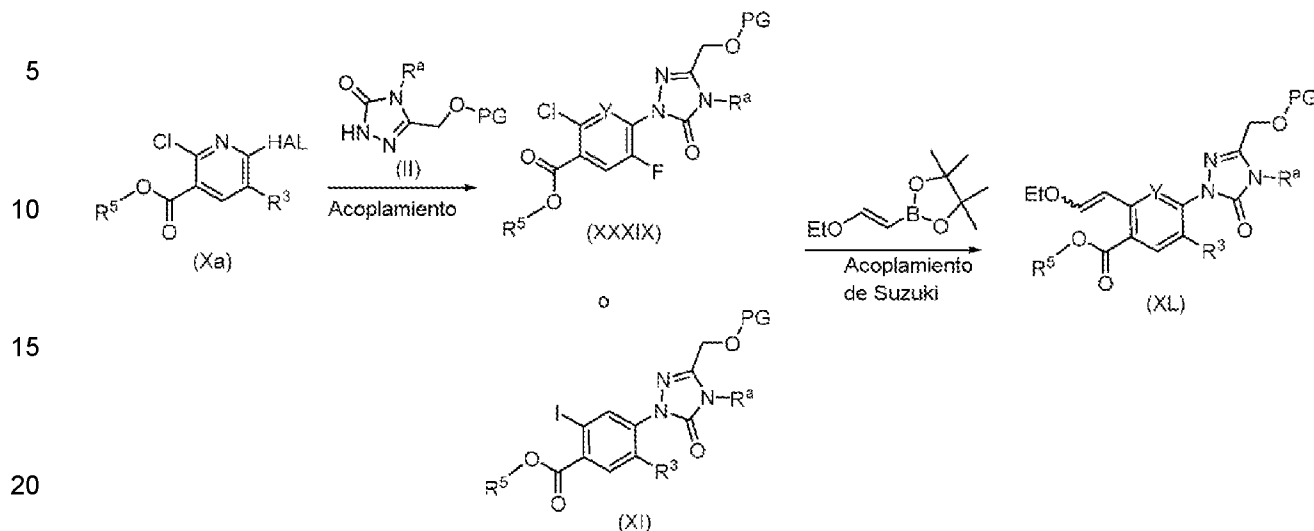
ESQUEMA 17



50 Puede prepararse un compuesto de isocumarina de fórmula (XXX) de acuerdo con el ESQUEMA 17. El cloruro de 4,5-difluoro-2-yodobenzoilo se prepara a partir de un compuesto de fórmula (X), donde HAL es F, R^5 es H y R^3 es F, empleando condiciones conocidas por un experto en la técnica como cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, en presencia de una cantidad catalítica de DMF, en un solvente adecuado como un solvente aprótico no polar como diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (ACN), tolueno, y similares, a temperaturas comprendidas entre 0° C y temperatura ambiente para formar cloruro de 4,5-difluoro-2-yodobenzoilo. El cloruro de 4,5-difluoro-2-yodobenzoilo puede hacerse reaccionar con 2-metilbut-3-in-2-ol disponible comercialmente o accesible sintéticamente, en presencia de una base como trietilamina y DMAP; en un solvente adecuado como DCM, y similares; para proporcionar un compuesto de éster de fórmula (XXXIII). Un compuesto de fórmula (XXXIII) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (II), empleando métodos como los descritos anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula (XXXIV). El tratamiento de un compuesto de fórmula (XXXIV) con una cantidad catalítica de un ácido de Lewis como $AgClO_4$, $PtCl_2$, y similares, puede proporcionar el compuesto reordenado de fórmula (XXXV). Un compuesto de fórmula (XXXV), en donde R^3 es H o F, puede someterse a una ciclación intramolecular en condiciones de reacción de Heck, como empleando un catalizador como acetato de paladio (II), un reactivo de transferencia de fase como bromuro de tetrabutilamonio, y una base como acetato de potasio, en un solvente adecuado como DMF, y similares; a una temperatura de 70 a 90° C durante un periodo de 1 a 3 horas; para proporcionar un compuesto de isocumarina de fórmula (XXX), donde Y es CH.

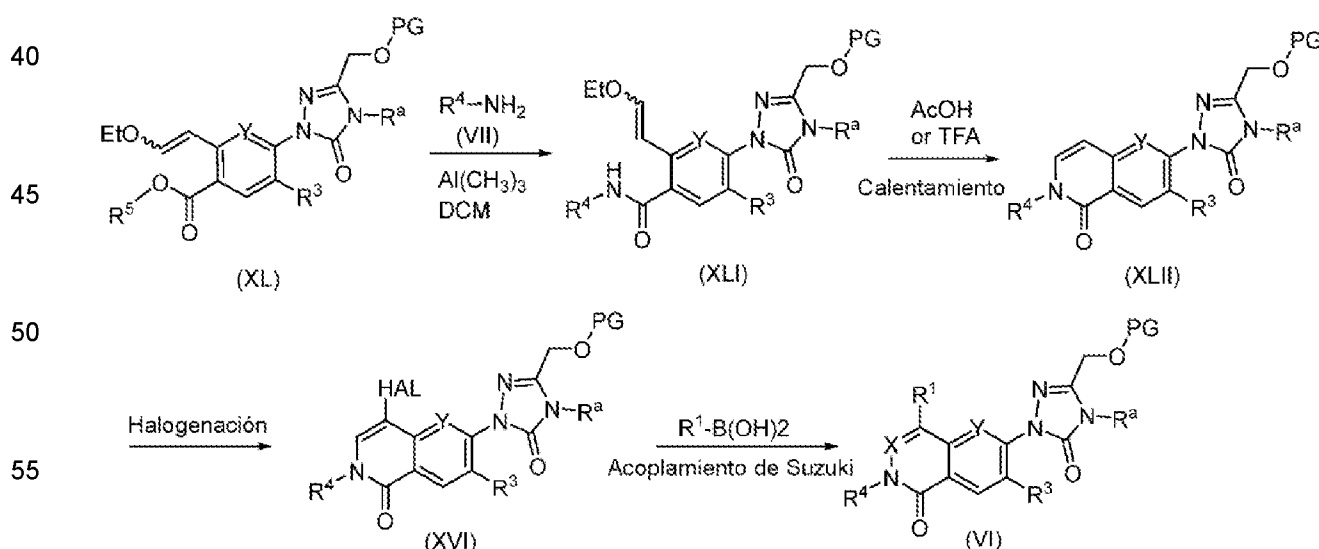
60

ESQUEMA 18



De acuerdo con el ESQUEMA 18, un compuesto de fórmula (Xa), donde HAL es Cl, R⁵ es CH(CH₃)₂, y R³ es F, está disponible comercialmente o es accesible sintéticamente de acuerdo con métodos como los descritos en Chen, et al, Publicación de Patente de Estados Unidos N° US2016-0176869. Reacción de un compuesto de fórmula (Xa) con un compuesto nucleófilo de fórmula (II) disponible comercialmente o accesible sintéticamente, donde PG es bencilo, y R^a es alquilo C₁₋₆; en presencia de una base como K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, trietilamina, y similares; en un solvente adecuado como dimetilsulfóxido (DMSO), DMF, THF, ACN, y similares; proporciona un compuesto de fórmula (XXXIX), donde Y es N. Un compuesto de fórmula (XXXIX) o fórmula (XI), donde R³ es F, y R⁵ es alquilo C₁₋₄; se hace reaccionar un éster de pinacol de ácido 1-etoxieteno-2-borónico disponible comercialmente; un catalizador de paladio como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y similares; una base adecuada como Cs₂CO₃, y similares; en un solvente adecuado como dioxano, agua, etanol, o una mezcla de los mismos; empleando calentamiento convencional o por microondas; para proporcionar un compuesto de fórmula (XL), donde Y es N o CH.

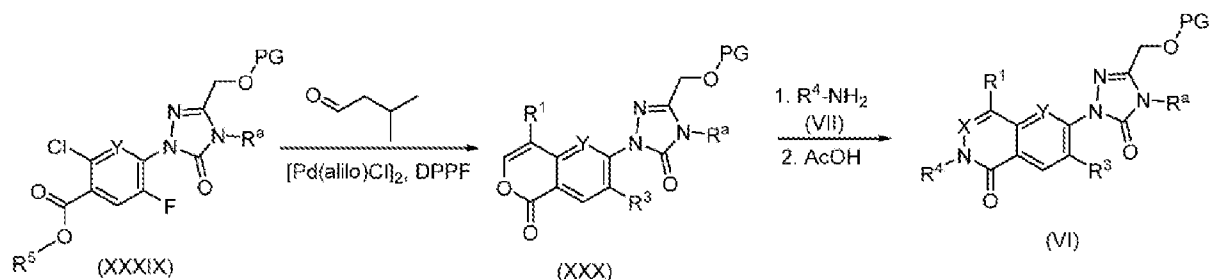
ESQUEMA 19



De acuerdo con el ESQUEMA 19, un compuesto de fórmula R⁴-NH₂, donde R⁴ es como se define en la Realización N° 1; se hace reaccionar con trimetil aluminio; en un solvente adecuado como diclorometano, tolueno, o una mezcla de los mismos; la solución resultante se combina con un compuesto de fórmula (XL), donde Y es CH o N; para proporcionar un compuesto de fórmula (XLI). Un compuesto de fórmula (XLI), donde Y es CH o N, se trata con ácido acético o ácido trifluoroacético en condiciones de calentamiento entre 50° C y 90° C, para proporcionar un compuesto de fórmula (XLII). Un compuesto de fórmula (XLII) se halogena empleando N-bromosuccinimida en

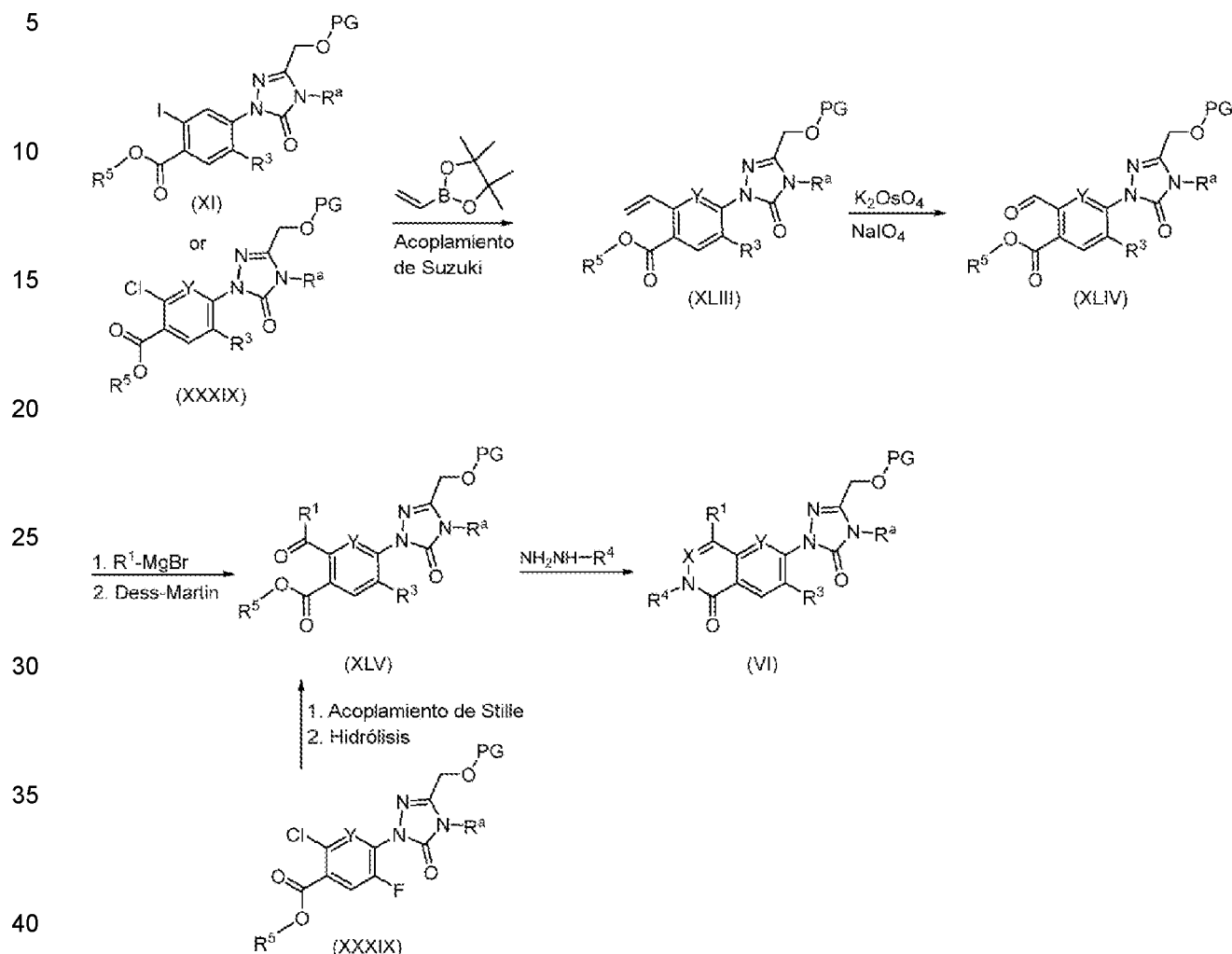
dimetilformamida anhidra a temperatura ambiente, para proporcionar un compuesto de fórmula (XVI), donde HAL es Br. Un compuesto de fórmula $R^1-B(OH)_2$ se hace reaccionar en condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por un experto en la técnica, o como se ha descrito anteriormente con un compuesto de fórmula (XVI), para proporcionar un compuesto de fórmula (VI), donde R^1 es un alquenilo C_{2-6} , haloalquenilo C_{2-6} o arilo opcionalmente sustituido, como se define en la realización N° 1. Un compuesto de fórmula (VI), donde R^1 es un alquenilo C_{2-6} o haloalquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, se hace reaccionar en condiciones de hidrogenación usando catalizador Wilkinson ($(PPh_3)_3RhCl$) para proporcionar un compuesto de fórmula (VI), donde R^1 es alquilo C_{2-6} o haloalquilo C_{2-6} .

ESQUEMA 20



De acuerdo con el ESQUEMA 20, el 3-metilbutanal se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXXIX), donde Y es N y R^5 es $CH(CH_3)_2$, con un catalizador de paladio como el dímero de cloruro de alilpaladio(II), y similares; un ligando como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), y similares; una base adecuada como Cs_2CO_3 , y similares; en presencia de eliminador de agua como tamiz molecular (4A); en un solvente adecuado como dioxano del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula (XXX), donde R^1 es isopropilo. Un compuesto de fórmula R^4-NH_2 , donde R^4 es como se define en la Realización N° 1; se hace reaccionar con trimetil aluminio; en un solvente adecuado como diclorometano, tolueno, o una mezcla de los mismos; la solución resultante se combina con un compuesto de fórmula (XXX), seguido por tratamiento posterior con ácido acético a temperatura de calentamiento de 80-100° C durante un período de tiempo comprendido entre 5 y 24 horas; para proporcionar un compuesto de fórmula (VI); donde X es CH, Y es N, R^1 es isopropilo, R^3 es F.

ESQUEMA 21



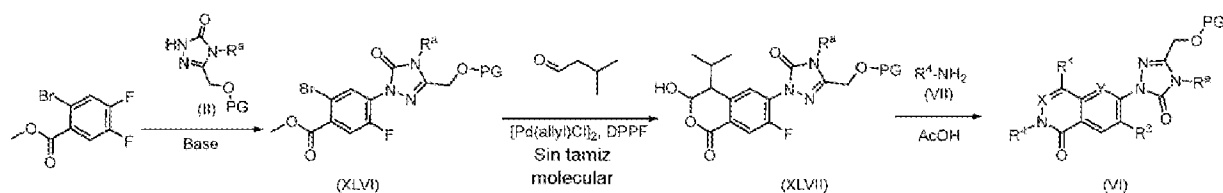
De acuerdo con el ESQUEMA 21, Un compuesto de fórmula (XXXIX) o de fórmula (XI), donde R^3 es F, y R^5 es alquilo C_{1-4} ; se hace reaccionar un éster de pinacol de ácido vinilborónico disponible comercialmente; un catalizador de paladio como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), o complejo de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-diclorometano de dicloruro de paladio(II), y similares; una base adecuada como Cs_2CO_3 , y similares; en un solvente adecuado como dioxano, agua, etanol, o una mezcla de los mismos, para proporcionar un compuesto de fórmula (XLIII), donde Y es N o CH. El grupo vinilo en un compuesto de fórmula (XLIII) se convierte selectivamente en un grupo aldehído de fórmula (XLIV) empleando osmato de potasio (VI) dihidrato/periodato de sodio, u ozonólisis, y similares. Un compuesto de fórmula (XLIV) se hace reaccionar con un reactivo de Grignard alquilo adecuadamente sustituido disponible comercialmente o accesible sintéticamente, como $i-PrMgCl$, y similares; en solvente aprótico como THF, y similares; seguido de tratamiento posterior con un reactivo oxidante como el reactivo de Dess-Martin, o condiciones de oxidación de Swern, y similares; para obtener un compuesto cetónico de fórmula (XLV).

Un compuesto de fórmula (XLV) se prepara a partir de un compuesto de fórmula (XXXIX) en dos pasos. Un compuesto de fórmula (XXXIX), en donde R^3 es F, y R^5 es alquilo C_{1-4} ; se hace reaccionar tributil(1-etoxivinil)estaño disponible comercialmente; un catalizador de paladio como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) y similares; en un solvente adecuado como dioxano, agua, etanol, o una mezcla de los mismos. La hidrólisis ácida posterior empleando condiciones como el tratamiento con solución acuosa de HCl a temperatura ambiente proporciona un compuesto de fórmula (XLV), donde X es N, Y es N o CH, R^1 es metilo.

Una hidrazina comercial o sintéticamente disponible R^4-NHNH_2 , donde R^4 es como se define en la Realización N° 1, como 2-cloro-6-fluorofenilhidrazina, o-tolilhidrazina; se condensa con un compuesto de fórmula (XLV); en presencia de una base como carbonato de potasio, y similares; bajo las condiciones de calentamiento como 70-120° C en un solvente adecuado como tolueno, o una mezcla de los mismos, proporciona un compuesto de fórmula

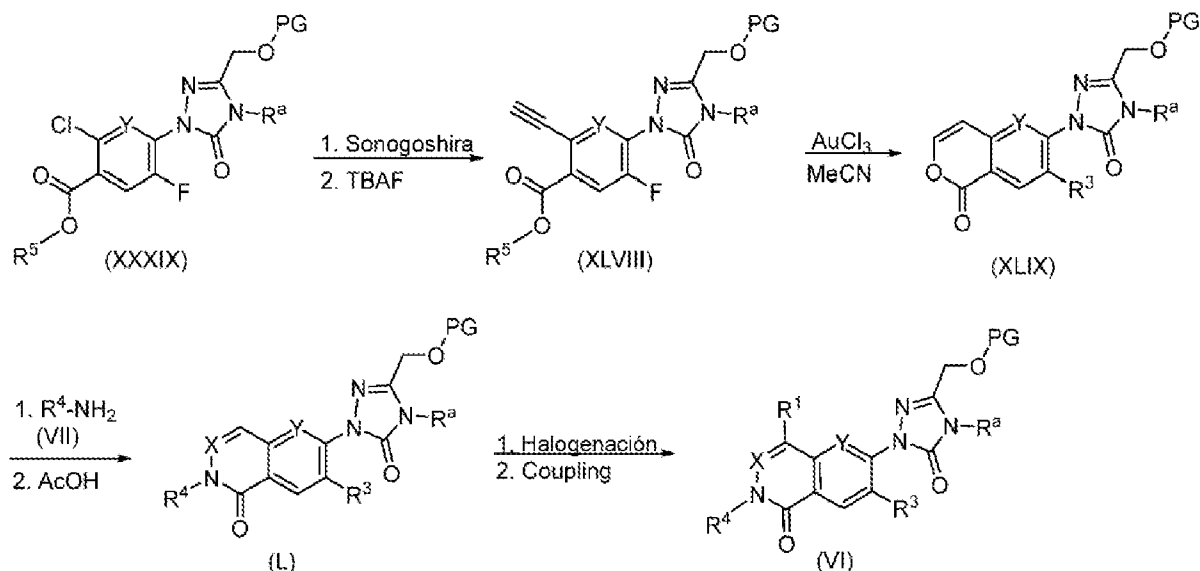
(VI), donde X es N, Y es CH o N, y R⁴ es como se define en la realización N° 1.

ESQUEMA 22



De acuerdo con el ESQUEMA 22, la reacción de 2-bromo-4,5-difluorobenzoato de metilo con un compuesto de triazolona adecuadamente protegido de fórmula (II); en presencia de una base como K₃PO₄, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, trietilamina, y similares; en un solvente adecuado como 1,4-dioxano, DMSO, DMF, THF, ACN, y similares; proporciona un compuesto de fórmula (XLVI). En un método preferido, PG es Bn, y R^a es alquilo C₁₋₆ (como se ha descrito previamente en el Esquema 14). El 3-metilbutanal se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XLVI), con un catalizador de paladio como el dímero de cloruro de alilpaladio(II), y similares; un ligando como 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (dppf), y similares; una base adecuada como Cs₂CO₃, y similares; en ausencia de eliminador de agua como tamiz molecular (4A); en un solvente adecuado como dioxano del mismo; para proporcionar un compuesto de fórmula (XLVII). Un compuesto de fórmula R⁴-NH₂, donde R⁴ es como se define en la Realización N° 1; se hace reaccionar con trimetil aluminio; en un solvente adecuado como diclorometano, dicloroetano, tolueno, o una mezcla de los mismos; la solución resultante se combina con un compuesto de fórmula (XLVII), seguido por tratamiento posterior con ácido acético bajo temperatura de calentamiento de 80-100° C durante un periodo de tiempo que varía entre 5 y 24 horas; para proporcionar un compuesto de fórmula (VI); donde X es CH, Y es CH, R¹ es isopropilo, R³ es F. En ciertos casos, un compuesto de fórmula R⁴-NH₂ como o-toluidina y similares; se condensa directamente con un compuesto de fórmula (XLVII) en ácido acético bajo temperatura de calentamiento de 80-100° C durante un periodo de tiempo que varía entre 10 y 24 horas; para proporcionar un compuesto de fórmula (VI); donde X, Y, R¹, R³ se definen anteriormente.

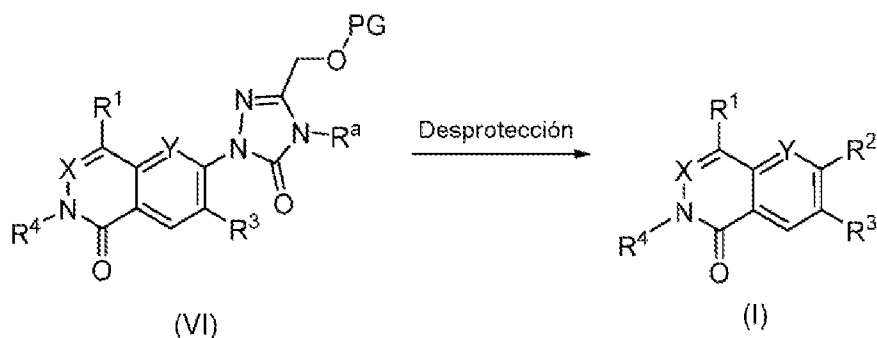
ESQUEMA 23



De acuerdo con el ESQUEMA 23, un compuesto de fórmula (XXXIX), en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄, Y es N, y R³ es F, se somete a una reacción de acoplamiento de Sonogashira con un alquino protegido con sililo, como trimetilsililacetileno, un catalizador de paladio como dicloruro de paladio(II)bis(trifenilfosfina) y similares; un catalizador de cobre, como yoduro de cobre y similares; con una base adecuada, como trietilamina; en un solvente adecuado, como ACN, tolueno y similares. La reacción de desprotección empleando TBAF en un solvente adecuado como THF, y similares; a temperatura ambiente proporciona un compuesto de fórmula (XLVIII). Se obtiene un compuesto de fórmula (XLIX) empleando un catalizador de oro, preferiblemente AuCl₃ en una mezcla de solventes adecuada, como MeCN. Una transformación similar mediante ciclación catalizada por AuCl₃ ha sido descrita por Marchal, E. et al en *Tetrahedron* 2007, 63, 9979-9990. Un compuesto de fórmula R⁴-NH₂, donde R⁴ es como se define en la Realización N° 1; se hace reaccionar con trimetilaluminio; en un solvente adecuado como diclorometano, dicloroetano, tolueno, o una mezcla de los mismos; la solución resultante se combina con un compuesto de fórmula (XLIX), seguido de

tratamiento posterior con ácido acético bajo temperatura de calentamiento de 80-100° C durante un periodo de tiempo que varía entre 5 y 24 horas; para proporcionar un compuesto de fórmula (L). Emplear NBS en un solvente adecuado, preferiblemente DMF, a temperatura ambiente seguido de acoplamiento cruzado usando condiciones conocidas por un experto en la técnica, preferiblemente un catalizador de paladio como dicloruro de paladio(II)bis(trifenilfosfina), una base como Cs₂CO₃, Na₂CO₃, y similares; en una mezcla de solventes compuesta de 1,4-dioxano y agua; a una temperatura de 100° C proporciona un compuesto de fórmula (VI), donde X es CH, Y es N, R³ es F, y R¹, R^a y PG se definen como se ha descrito anteriormente.

ESQUEMA 24



De acuerdo con el ESQUEMA 24, un compuesto de fórmula (VI), donde PG es Bn, se desprotege empleando condiciones conocidas por un experto en la técnica, preferiblemente en TFA puro en un tubo sellado, a una temperatura de aproximadamente 60 a 90° C; o empleando BCl₃, a una temperatura de aproximadamente -78° C, en un solvente adecuado como en DCM; o tratamiento con hidrógeno gaseoso, en presencia de un catalizador como Paladio sobre carbono (Pd/C), proporciona un compuesto de Fórmula (I).

De manera similar, la N-arilación y la desprotección in situ con TBDPS de un compuesto de fórmula (XVIII), donde R¹ es I y PG es TBDPS, y Z es NO₂ y X es N; se consigue empleando condiciones conocidas por un experto en la técnica o como se ha descrito previamente, para obtener un compuesto de Fórmula (I).

Un compuesto de Fórmula (I), donde R³ es F se hace reaccionar en una reacción de sustitución aromática nucleofílica para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), donde R³ es OCH₃. Por ejemplo, reacción de un compuesto de Fórmula (I), donde R³ es F, con una base adecuada como NaOH, y similares; en un solvente adecuado como MeOH, y similares; para proporcionar un compuesto de Fórmula (I) donde Y es CH y R³ es OCH₃.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden convertirse en sus sales correspondientes usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una amina de Fórmula (I) se trata con ácido trifluoroacético, HCl o ácido cítrico en un solvente como Et₂O, CH₂Cl₂, THF, MeOH, cloroformo o isopropanol para proporcionar la forma de sal correspondiente. Alternativamente, se obtienen sales de ácido trifluoroacético o ácido fórmico como resultado de las condiciones de purificación por HPLC de fase inversa. Las formas cristalinas de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse en forma cristalina por recristalización a partir de solventes polares (incluyendo mezclas de solventes polares y mezclas acuosas de solventes polares) o a partir de solventes no polares (incluyendo mezclas de solventes no polares).

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen por lo menos un centro quiral, pueden existir como por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir además como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la presente invención.

Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas descritos anteriormente pueden obtenerse como formas individuales, como enantiómeros individuales, por síntesis específica de forma o por resolución. Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas anteriores pueden obtenerse alternativamente como mezclas de varias formas, como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:1). Cuando se obtienen mezclas racémicas y no racémicas de enantiómeros, los enantiómeros individuales pueden aislarse usando métodos de separación convencionales conocidos por los expertos en la técnica, como la cromatografía quiral, la recristalización, la formación de sales diastereoméricas, la derivatización en aductos diastereoméricos, la biotransformación o la transformación enzimática. Cuando se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoméricas, según sea aplicable, los isómeros individuales pueden separarse usando métodos convencionales como la cromatografía o la cristalización.

Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para ilustrar mejor la invención y varias realizaciones preferidas.

EJEMPLOS

Para la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos siguientes y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos, a menos que se indique lo contrario.

A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (ta) bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando las soluciones se "secaron", generalmente se secaron sobre un agente secante como Na_2SO_4 o MgSO_4 . Cuando las mezclas, soluciones y extractos se "concentraron", se concentraron típicamente en un evaporador rotatorio a presión reducida.

La cromatografía en gel de sílice en fase normal (FCC) se realizó en gel de sílice (SiO_2) usando cartuchos preenvasados.

La cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa preparativa (RP HPLC) se realizó en cualquiera de:

MÉTODO A. Una HPLC semipreparativa Gilson GX-281 con Phenomenex Synergi C18 (10 μm , 150x25 mm), o Boston Green ODS C18 (5 μm , 150x30 mm), y fase móvil de 5-99% de ACN en agua (con 0,225% de FA) durante 10 min y, a continuación, mantenimiento al 100% de ACN durante 2 min, a un caudal de 25 ml/min.

MÉTODO B. Una HPLC semipreparativa Gilson GX-281 con Phenomenex Synergi C18 (10 μm , 150x25 mm), o Boston Green ODS C18 (5 μm , 150x30 mm), y fase móvil de 5-99% de ACN en agua (con 0,1% de TFA) durante 10 min y, a continuación, mantener al 100% de ACN durante 2 min, a un caudal de 25 ml/min.

MÉTODO C. Una HPLC semipreparativa Gilson GX-281 con Phenomenex Synergi C18 (10 μm , 150x25 mm), o Boston Green ODS C18 (5 μm , 150x30 mm), y fase móvil de 5-99% de ACN en agua (0,05% de HCl) durante 10 min y, a continuación, mantener al 100% de ACN durante 2 min, a un caudal de 25 ml/min.

MÉTODO D. Una Gilson GX-281 HPLC semipreparativa con Phenomenex Gemini C18 (10 μm , 150x25 mm), AD (10 μm , 250 mmx30 mm), o Waters XBridge C18 (5 μm , 150x30 mm), fase móvil del 0-99% de ACN en agua (con 0,05% de hidróxido de amoníaco v/v) durante 10 min y, a continuación, mantener al 100% de ACN durante 2 min, a un caudal de 25 ml/min.

MÉTODO E. Una HPLC semipreparativa Gilson GX-281 con Phenomenex Gemini C18 (10 μm , 150x25 mm), o columna Waters XBridge C18 (5 μm , 150x30 mm), fase móvil del 5-99% de ACN en agua (con 10 mM NH_4HCO_3) durante 10 min y después mantener al 100% de ACN durante 2 min, a un caudal de 25 ml/min.

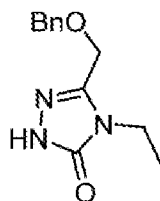
La cromatografía líquida de alto rendimiento con fluido supercrítico preparativa (SFC) se realizó en un sistema SFC preparativo Thar 80 o en un sistema SFC preparativo Waters 80Q de Waters. El ABPR se ajustó a 100 bar para mantener el CO_2 en condiciones de SF, y el caudal puede verificarse de acuerdo con las características del compuesto, con un caudal que varía entre 50 g/min y 70 g/min. La temperatura de la columna fue la temperatura ambiente.

Los espectros de masas (MS) se obtuvieron en un MSD SHIMADZU LCMS-2020 o un MSD Agilent 1200\G6110A usando ionización por electropulverización (ESI) en modo positivo, a menos que se indique lo contrario. La masa calculada (calcd.) corresponde a la masa exacta.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se obtuvieron en espectrómetros Bruker modelo AVIII 400. Las definiciones de multiplicidad son las siguientes. Las definiciones de multiplicidad son las siguientes: s=singlete, d=doblete, t=triplete, q=cuarteto, dd=doblete de dobletes, ddd=doblete de doblete de dobletes, td=triplete de dobletes, dt=doblete de tripletes, spt=septete, quin=quintete, m=multiplete, br=amplio. Se entenderá que en el caso de los compuestos que comprenden un protón intercambiable, dicho protón puede ser visible o no en un espectro de NMR dependiendo de la elección del solvente usado para ejecutar el espectro de NMR y de la concentración del compuesto en la solución.

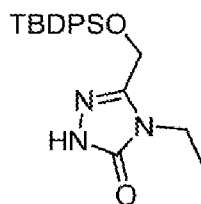
Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, Mass.) o ACD/Name Versión 10.01 (Advanced Chemistry).

Los compuestos designados como R* o S* son compuestos enantiopuros en los que no se ha determinado la configuración absoluta.

Producto intermedio 1: 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

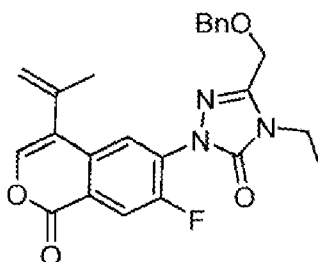
Paso A. 2-(Benciloxi)acetohidrazida. A una solución de 2-(benciloxi)acetato de etilo (55 g, 283,17 mmol) en EtOH (500 ml) se le añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (28,3 g, 566 mmol, 27,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 78° C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (52 g, bruto) como un aceite incoloro, que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso B. 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona. A una solución de 2-(benciloxi)acetohidrazida (52 g, 288 mmol) en H_2O (500 ml) se le añadió gota a gota isocianatoetano (25,1 g, 346 mmol, 27,9 ml) a 0° C. Una vez se hubo completado la adición, la mezcla se agitó a 25° C durante 12 h. A la mezcla se le añadió H_2O (20 ml), y una solución acuosa (120 ml) de NaOH (57,7 g, 1,44 mol). La mezcla se agitó a 95° C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta, luego se inactivó con HCl (12 M) a 0° C y se ajustó a "pH" 6. El sólido se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (61 g, 91% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.23-9.09 (m, 1H), 7.41-7.31 (m, 5H), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.45-4.42 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 3H) ppm.

Producto intermedio 2: 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Paso A. 4-Etil-5-(hidroximetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona. A una solución de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (8 g, 34,3 mmol, 1,0 eq.) en metanol (200 ml) se le añadió Pd/C (2 g). La mezcla resultante se mantuvo bajo hidrógeno y se agitó a ta durante 6 h. A continuación, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto bruto 4-etil-5-(hidroximetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona como un sólido blanco (4,3 g, 88% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.52 (s, 1H), 5.55 (t, $J=5.50$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=5.50$ Hz, 2H), 3.64 (q, $J=6.97$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J=6.97$ Hz, 3H) ppm.

Paso B. 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona. A una solución de 4-etil-5-(hidroximetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (3 g, 21 mmol, 1,0 eq.) en DCM (30 ml) se le añadió terc-butilclorodifenilsilano (6,5 ml, 25 mmol, 1,2 eq.) y piridina (1,86 ml, 23 mmol, 1,1 eq.). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla de la reacción se inactivó con agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3x100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (SiO_2 , 50-80% acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona como un sólido blanco (4,9 g, 61% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$, 381.2; m/z encontrada, 382.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 7.61-7.72 (m, 4H), 7.32-7.54 (m, 6H), 4.54 (s, 2H), 3.84 (q, $J=7.34$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J=7.34$ Hz, 3H), 1.07 (s, 9H) ppm.

Producto intermedio 3: 5-((Benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

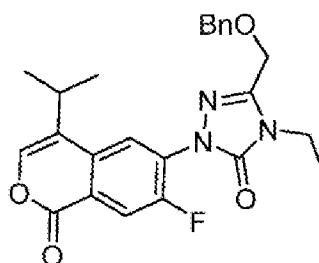
Paso A. 4,5-difluoro-2-yodobenzoato de terc-butilo. Se disolvió ácido 4,5-difluoro-2-yodobenzoico (3 g, 11 mmol) en THF (30 ml), después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,6 g, 21 mmol) seguido de DMAP (645 mg, 5,3 mmol). La mezcla de la reacción se agitó bajo nitrógeno a 50° C durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-5% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,9 g, rendimiento: 79%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (dd, J=10.2, 7.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=10.2, 7.9 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -131.55--131.13 (m, 1F), -136.97--136.65 (m, 1F) ppm.

Paso B. 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-iodobenzoato de terc-butilo. Se agitó bajo nitrógeno a 75° C durante 1 h una mezcla de 4,5-difluoro-2-yodobenzoato de terc-butilo (3,2 g, 9,4 mmol), 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Producto intermedio 1, 2,6 g, 11,2 mmol) y Cs₂CO₃ (6,1 g, 18,7 mmol) en DMF anhidra (30 ml), después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y la almohadilla se lavó con EtOAc. El filtrado se combinó, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-40% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (5 g, rendimiento: 96%). ESI-MS: masa calc. para C₂₃H₂₅FIN₃O₄, 553.1; m/z encontrada, 554.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.29-7.45 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -119.09 (dd, J=10.6, 7.0 Hz, 1F) ppm.

Paso C. Ácido 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-iodobenzoico. A una solución de 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-iodobenzoato de terc-butilo (5 g, 9 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió lentamente TFA (10 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se trituró con éter de petróleo a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con éter de petróleo. El precipitado se recogió y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4,1 g, rendimiento: 91%). ESI-MS: masa calc. para C₁₉H₁₇FIN₃O₄, 497.0; m/z encontrada, 498.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.28-7.43 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -119.91 (s, 1F) ppm.

Paso D. 5-((Benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-yl)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona. A una mezcla de acetato de 3-metilbuta-1,2-dien-1-ilo (Producto intermedio 12, 280 mg, 2,2 mmol), ácido 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-iodobenzoico (1.1 g, 2,2 mmol) y Cy₂NMe (867 mg, 4,4 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió Catacxium A Pd G2 (74,2 mg, 0,11 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó bajo nitrógeno a 90° C durante toda la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se combinó y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-80% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como sólido amarillo (240 mg, rendimiento: 25%). ESI-MS: masa calc. para C₂₄H₂₂FN₃O₄, 435.2; m/z 436.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J=10.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 5.37-5.39 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.87 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm;

Producto intermedio 4: 5-((Benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



Método I:

Paso A: 4,5-difluoro-2-yodobenzoato de 3-metilbut-2-en-1-ilo. A la mezcla de ácido 4,5-difluoro-2-yodobenzoico (1,4 g, 4,9 mmol) y Cs₂CO₃ (4,8 g, 14,8 mmol) en DMF anhidro (20 ml) se le añadió 1-bromo-3-metil-2-buteno (1,5 g, 9,9 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM y EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución en gradiente: 10-20% de EtOAc

en heptano) para dar el producto deseado como un aceite incoloro (1,6 g, rendimiento: 92%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (dd, $J=7.58, 9.54$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=7.83, 10.76$ Hz, 1H), 5.42-5.52 (m, 1H), 4.82 (d, $J=7.34$ Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.78 (s, 3H) ppm.

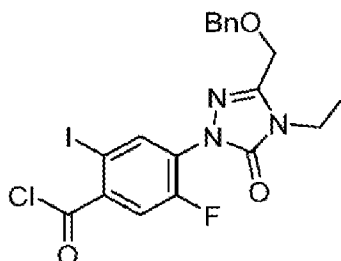
Paso B. 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-yodobenzoato de 3-metilbut-2-en-1-ilo. A una mezcla de 4,5-difluoro-2-iodobenzoato de 3-metilbut-2-en-1-ilo (1,6 g, 4,5 mmol), 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Producto intermedio 1, 2,1 g, 9,1 mmol) en DMF anhidra (25 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (2,9 g, 9,1 mmol). La mezcla de la reacción se calentó bajo nitrógeno a 85°C durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM y EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , elución en gradiente: 20-50% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,4 g, rendimiento: 93%). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FIN}_3\text{O}_4$, 565.1; m/z encontrada, 566.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J=6.85$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=11.25$ Hz, 1H), 7.29-7.44 (m, 5H), 5.41-5.53 (m, 1H), 4.84 (d, $J=7.34$ Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (q, $J=7.22$ Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.78 (d, $J=0.98$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J=7.22$ Hz, 3H) ppm.

Paso C. 5-((Benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona. A una mezcla de 3-metilbut-2-en-1-il 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-iodobenzoato (4 g, 6,86 mmol, 1 eq) en tolueno (200 ml) se le añadió $(\text{tBu}_3\text{P})\text{PdG}_2$ (351 mg, 0,69 mmol, 0,1 eq), N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (1,60 ml, 7,54 mmol, 1,1 eq) respectivamente. La mezcla de la reacción se desgasificó con nitrógeno tres veces y después se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 18 h. El análisis LCMS mostró que quedaba ~18% de material de partida. La mezcla se enfrió a 15°C y se añadieron N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (0,72 ml, 3,43 mmol, 0,5 eq) y $\text{tBu}_3\text{PPdG}_2$ (176 mg, 0,34 mmol, 0,05 eq). La mezcla de la reacción se desgasificó con nitrógeno y después se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (150 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mlx2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 3/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,1 g, rendimiento: 35%). ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$, 437.2; m/z encontrada, 438.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.88 (dd, $J=7.2, 14.4$ Hz, 2H), 3.13-3.06 (m, 1H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J=6.8$ Hz, 6H) ppm.

Método II:

A una mezcla de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3, 5,9 g, 13,5 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió el catalizador de Wilkinson $[\text{RhC}(\text{PPh}_3)_3]$ (3,8 g, 4,1 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con gas hidrógeno. La mezcla de la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (15 Psi) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución: 0-25% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,5 g, rendimiento: 77%). ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$, 437.2; m/z encontrada 438.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.77 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.08 (dt, $J=13.4, 6.8$ Hz, 1H), 1.22-1.28 (m, 9H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -118.29 (br s, 1F) ppm.

Producto intermedio 5: Cloruro de 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-yodobenzoilo



Paso A. 4,5-difluoro-2-yodobenzoato de terc-butilo. Se disolvió en THF (30 ml) ácido 4,5-difluoro-2-yodobenzoico (3 g, 11 mmol), después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,6 g, 21 mmol) seguido de DMAP (645 mg, 5,3 mmol). La mezcla de la reacción se agitó bajo nitrógeno a 50°C durante toda la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-5% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,9 g, rendimiento: 79%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (dd, $J=10.2, 7.9$ Hz,

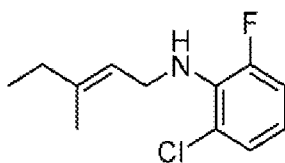
1H), 7.63 (dd, J=10.2, 7.9 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -131.55--131.13 (m, 1F), -136.97--136.65 (m, 1F) ppm.

Paso B. 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-iodobenzoato de terc-butilo. Se agitó bajo nitrógeno a 75° C durante 1 h una mezcla de 4,5-difluoro-2-yodobenzoato de terc-butilo (3,2 g, 9,4 mmol), 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Producto intermedio 1, 2,6 g, 11,2 mmol) y Cs₂CO₃ (6,1 g, 18,7 mmol) en DMF anhidra (30 ml), después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y la almohadilla se lavó con EtOAc. El filtrado se combinó, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-40% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (5 g, rendimiento: 96%). ESI-MS: masa calc. para C₂₃H₂₅FIN₃O₄, 553.1; m/z encontrada, 554.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.29-7.45 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -119.09 (dd, J=10.6, 7.0 Hz, 1F) ppm.

Paso C. Ácido 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-iodobenzoico. A una solución de 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-iodobenzoato de terc-butilo (5 g, 9 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió lentamente TFA (10 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se trituró con éter de petróleo a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con éter de petróleo. El precipitado se recogió y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4,1 g, rendimiento: 91%). ESI-MS: masa calc. para C₁₉H₁₇FIN₃O₄, 497.0; m/z encontrada, 498.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.28-7.43 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -119.91 (s, 1F) ppm.

Paso D. Cloruro de 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-yodobenzoilo. Se calentó a reflujo durante 15 min una solución de ácido 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-iodobenzoico (3,5 g, 7 mmol) en SOCl₂ (14 ml). La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Al residuo se le añadió tolueno anhidro, después la mezcla se evaporó para dar el producto bruto como una goma amarilla (3,6 g), que se usó directamente para el paso siguiente sin purificación adicional.

Producto intermedio 6: 2-cloro-6-fluoro-N-(3-metilpent-2-en-1-il)anilina



Paso A. 3-metilpent-2-enoato de etilo. A una solución de 2-butanona (52 g, 717,6 mmol) y (carbetoximetileno) trifenilfosforano (50 g, 143,5 mmol) en tolueno (65 ml) se le añadió ácido benzoico (3,5 g, 28,7 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se diluyó con éter de petróleo y se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice. El gel de sílice se lavó con hexano. El filtrado se concentró a presión reducida a 0-2° C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución: 0-10% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (23,3 g de bruto). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.58-5.69 (m, 1H), 4.13 (qd, J=7.1, 4.9 Hz, 2H), 2.62 (q, J=7.5 Hz, 1H), 2.09-2.20 (m, 3H), 1.86 (d, J=1.2 Hz, 1H), 1.24-1.28 (m, 3H), 1.01-1.09 (m, 3H) ppm.

Paso B. 3-metilpent-2-en-1-ol. A una solución de tolueno (1 M) de DIBAL-H (118 ml, 118 mmol) a -78° C se le añadió una solución de tolueno (40 ml) de 3-metilpent-2-enoato de etilo (20 g bruto) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó a -78° C durante 2 h. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se vertió lentamente en solución acuosa saturada de tartrato sódico potásico a 0° C. La mezcla se agitó durante 2 h y se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®. La almohadilla se lavó con DCM/EtOAc (v/v, 3/1), y el filtrado se extrajo con DCM. El extracto orgánico se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución: 0-100% de DCM en éter de petróleo, después 0-30% de EtOAc en DCM) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (7 g, rendimiento en dos pasos: 57%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35-5.46 (m, 1H), 4.11-4.21 (m, 2H), 2.02-2.13 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 3H), 0.98-1.06 (m, 3H) ppm.

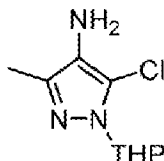
Paso C. 3-metilpent-2-enal. A una solución de 3-metilpent-2-en-1-ol (2 g, 20,0 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió peryodinano de Dess-martin (10 g, 24,0 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®. La almohadilla se lavó con DCM. El filtrado combinado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida a 0-2° C. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna

de sílice (elución: DCM) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (1,5 g, rendimiento: 77%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.91-10.04 (m, 1H), 5.78-5.90 (m, 1H), 2.58 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.96 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 1.16 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 1.09 (t, $J=7.4$ Hz, 2H) ppm.

Paso D. N-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-metilpent-2-en-1-imina. A una mezcla de 2-cloro-6-fluoroanilina (1,2 g, 8,2 mmol) y 3-metilpent-2-enal (0,97 g, 9,9 mmol) en DCM (18 ml) bajo nitrógeno a 0°C se le añadió trietilamina (4,6 ml, 33 mmol), seguido de la adición de una solución de DCM (1 M) de TiCl_4 (5 ml, 5 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se enturbió y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto residual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente: 0-5% de DCM en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (1,3 g, rendimiento: 70%).

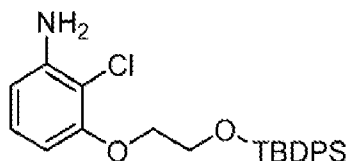
Paso E. 2-Cloro-6-fluoro-N-(3-metilpent-2-en-1-il)anilina. A una solución de N-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-metilpent-2-en-1-imina (1,3 g, 5,76 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NaBH_4 (218 mg, 5,8 mmol), y después de 1 h, se añadió otro lote de NaBH_4 (218 mg, 5,8 mmol). Se añadió un total de NaBH_4 (1,1 g, 29 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida combinada sobre gel de sílice (eluyente: 0-5% de DCM en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (430 mg, rendimiento: 33%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.95-7.02 (m, 1H), 6.84 (ddd, $J=12.2, 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.52-6.63 (m, 1H), 5.17-5.28 (m, 1H), 3.85 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 1.91-2.07 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 3H), 0.89-0.96 (m, 3H)

Producto intermedio 7: 5-cloro-3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-amina.



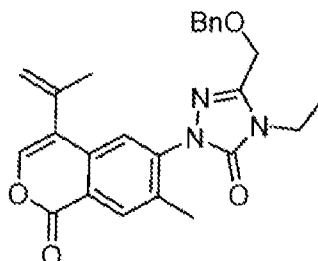
Paso A. 5-cloro-3-metil-4-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol. A una solución de 3-metil-4-nitropirazol (2 g, 15,7 mmol) en EtOAc (20 ml) se le añadió DHP (2 g, 23,6 mmol) y $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (150 mg, 0,79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Et_3N (0,4 ml) y la mezcla se lavó con salmuera. Después se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (45 ml) y se bajó la temperatura a -78°C . Se añadió a la mezcla una solución de THF (1 M) de LiHMDS (10,6 ml, 13,8 mmol) bajo nitrógeno. Después de 45 minutos a -78°C , se añadió gota a gota la solución de hexafluoroetano (8,9 g, 37,8 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-40% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,8 g, rendimiento: 58%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.52 (dd, $J=10.0, 2.7$ Hz, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 3.70 (td, $J=11.3, 2.8$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 1H), 1.72-1.75 (m, 1H), 1.64 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J=6.6$ Hz, 1H) ppm.

Paso B. 5-Cloro-3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-amina. A una mezcla de 5-cloro-3-metil-4-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (100 mg, 0,4 mmol) en MeOH/THF/ H_2O (v/v/v, 1/1/1, 3 ml) se le añadió polvo de hierro (114 mg, 2,0 mmol) y NH_4Cl (109 mg, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-50% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (70 mg, rendimiento: 79%). ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$, 215.1; m/z encontrada, 216.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Producto intermedio 8: 3-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etoxi)-2-cloroanilina.

Paso A. terc-butil(2-(2-cloro-3-nitrofenoxi)etoxi)difenilsilano. A una mezcla de 2-cloro-3-nitrofenol (200 mg, 1,2 mmol), 2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etan-1-ol (554 mg, 1,8 mmol) y PPh₃ (453 mg, 1,7 mmol) en THF (10 ml) se le añadió DEAD (281 mg, 161 mmol) a 0° C bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl, y la mezcla se extrajo con EtOAc. El orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-10% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (240 mg, rendimiento: 46%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (dd, J=7.8, 1.5 Hz, 4H), 7.35-7.49 (m, 7H), 7.30 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 1H), 4.20-4.25 (m, 2H), 4.06 (t, J=4.9 Hz, 2H), 1.06 (s, 9H) ppm

Paso B. 3-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etoxi)-2-cloroanilina. A una mezcla de terc-butil(2-(2-cloro-3-nitrofenoxi)etoxi)difenilsilano (220 mg, 0,5 mmol), NH₄Cl (258 mg, 4,8 mmol) en THF (3 ml), MeOH (3 ml) y H₂O (3 ml) se le añadió polvo de hierro (269 mg, 4,8 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 70° C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La Celite® se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-11% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (192 mg, rendimiento: 92%). ESI-MS: masa calc. para C₂₄H₂₈ClNO₂Si, 425.2; m/z encontrada, 426.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 4H), 7.35-7.48 (m, 6H), 6.97 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.33 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 4.13-4.17 (m, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 1.06 (s, 9H) ppm.

Producto intermedio 9: 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-metil-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Paso A. 2-bromo-4-fluoro-5-metilbenzoato de terc-butilo. A una solución de ácido 2-bromo-4-fluoro-5-metilbenzoico (1 g, 4,3 mmol) en THF (10 ml) se le añadió (Boc)₂O (1,9 g, 8,6 mmol), seguido de la adición de DMAP (262 mg, 2,1 mmol). La mezcla de la reacción se volvió naranja y se agitó bajo nitrógeno a 50° C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y luego se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución: 0-3% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como aceite incoloro (900 mg, rendimiento: 72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J=4.6 Hz, 1H), 2.22 (d, J=1.5 Hz, 3H), 1.58 (s, 9H) ppm.

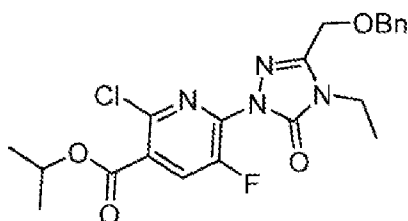
Paso B. 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromo-5-metilbenzoato de terc-butilo. Se agitó a 90° C durante 16 h una mezcla de 2-bromo-4-fluoro-5-metilbenzoato de terc-butilo (750 mg, 2,6 mmol), 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (800 mg, 3,4 mmol) y Cs₂CO₃ (1,7 g, 5,2 mmol) en DMF (8 ml). La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía combi-ultrarrápida (SiO₂, eluyente: 0-22% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como goma incolora (1 g, rendimiento: 71%). ESI-MS: masa calc. para C₂₄H₂₈BrN₃O₄, 501.1; m/z encontrada, 502.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, J=6.1 Hz, 2H), 7.33-7.43 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.85 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm.

Paso C. Ácido 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromo-5-metilbenzoico. A una mezcla de 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromo-5-metilbenzoato de terc-butilo (500 mg, 0,90 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió con DCM y se añadió lentamente éter de petróleo. La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y el precipitado se lavó con éter de petróleo. El sólido se recogió y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (360 mg, rendimiento: 86%). ESI-MS: masa calc. para $C_{20}H_{20}BrN_3O_4$, 445.1; m/z encontrada, 446.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.29-7.41 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm.

Paso D. 5-((Benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-metil-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona. A una mezcla de ácido 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromo-5-metilbenzoico (560 mg, 1,26 mmol), acetato de 3-metilbuta-1,2-dien-1-ilo (Producto intermedio 12, 1,58 g, 12,5 mmol), AcOK (369 mg, 3,76 mmol) y TBAB (809 mg, 2,51 mmol) en DMF (3,9 ml) bajo nitrógeno se le añadió $Pd(OAc)_2$ (141 mg, 0,63 mmol). La mezcla de la reacción se agitó bajo nitrógeno a 90° C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-70% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (410 mg, rendimiento: 73%). ESI-MS: masa calc. para $C_{25}H_{25}N_3O_4$, 431.2; m/z encontrada, 432.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31-7.46 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 5.30-5.37 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.87 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm.

Producto intermedio 10: 6-(3-((benziloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinato de isopropilo

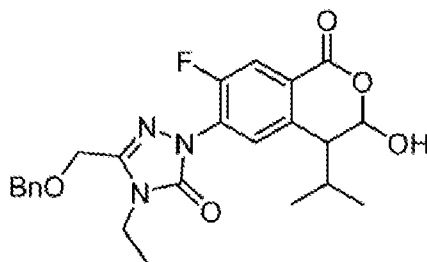


Paso A. Cloruro de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinoilo. A una solución de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (20 g, 95 mmol) en THF (200 ml) se le añadió $(COCl)_2$ (12,7 g, 10,0 mmol) y DMF (69,6 mg, 0,952 mmol) a 0° C gota a gota. La mezcla se agitó a 0° C durante 30 min, después se calentó a 25° C y se agitó durante 1 h. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (21,7 g, bruto) como un aceite incoloro, que se usó sin purificación adicional.

Paso B. 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de isopropilo. A una mezcla de propan-2-ol (8,56 g, 142 mmol, 10,9 ml) y piridina (9,02 g, 114 mmol) en THF (200 ml) se le añadió una solución de cloruro de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinoilo (21,7 g, 96,0 mmol) en THF (50 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a 25° C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (21 g, 86,82% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_9H_8Cl_2FNO_2$, 250.1; m/z encontrada, 252.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97-7.95 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 1.58-1.39 (m, 6H) ppm.

Paso C. 6-(3-((benziloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinato de isopropilo. A una mezcla de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de isopropilo (4 g, 15,87 mmol) en DMSO (40 ml) se le añadió 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (3,89 g, 16,66 mmol) y K_2CO_3 (3,29 g, 23,80 mmol). La mezcla se agitó a 80° C durante 3 horas. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido y se detectó la masa deseada. La mezcla se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (5,7 g, 79,86% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_4$, 448.1; m/z encontrada, 449.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 5H), 5.30 (td, J=6.3, 12.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.85 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.41 (d, J=6.2 Hz, 6H), 1.37-1.31 (m, 3H) ppm.

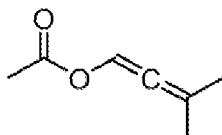
Producto intermedio 11: 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-3-hidroxi-4-isopropil-1-oxoisochroman-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



Paso A. 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromo-5-fluorobenzoato de metilo. A un matraz cargado con 2-bromo-4,5-difluorobenzoato de metilo (100,0 g, 398 mmol), 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 1, 113,5 g, 508 mmol) y K_2CO_3 (100,0 g, 724 mmol) se le añadió DMF anhidro (1000 ml). La mezcla de la reacción se calentó bajo nitrógeno a 50° C durante 16 h, y después se añadió 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (11 g, 51 mmol). La mezcla de la reacción continuó agitándose a 50° C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. Se añadió agua (1000 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el producto bruto (190 g). El producto se agitó en DMF (500 ml) durante 30 min, después se añadió agua (500 ml). La mezcla se agitó durante 2 h. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (180 g, rendimiento: 90%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.44-7.27 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm.

Paso B. 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-3-hidroxi-4-isopropil-1-oxoisochroman-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona. A una mezcla de 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (30 g, 65,9 mmol), Xantphos (4,02 g, 6,6 mmol), $[Pd(alil)Cl]_2$ (1,38 g, 3,77 mmol), Cs_2CO_3 (42,6 g, 130 mmol) en dimetilacetamida (300 ml) se le añadió lentamente 3-metilbutanal (41,4 ml, 386 mmol). La mezcla de la reacción se calentó bajo nitrógeno a 80° C durante 22 h. La mezcla se filtró y se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl hasta que el "pH" pasó a ser 7-8. La mezcla se extrajo con etilacetamida (300 ml) y se añadió lentamente 3-metilbutanal (41,4 ml, 386 mmol). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2000 ml x2). El extracto orgánico combinado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , elución en gradiente: 1-33% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como aceite (61,7 g, rendimiento: 56%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.44-7.28 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.37 (br s, 1H), 3.85 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.80 (d, J=7.1 Hz, 1H), 1.92 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.8 Hz, 3H) ppm.

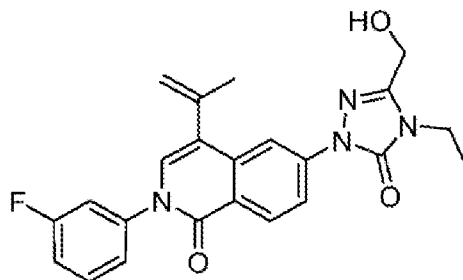
Producto intermedio 12: acetato de 3-metilbuta-1,2-dien-1-ilo



Paso A. Acetato de 2-metilbut-3-in-2-ilo. A una mezcla de $Mg(ClO_4)_2$ (796 mg, 3,6 mmol) en anhídrido acético (38 g, 371 mmol) a 0° C se le añadió 2-metil-3-buten-2-ol (30 g, 357 mmol) gota a gota. La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 10 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con DCM, después se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y solución acuosa saturada de Na_2CO_3 . La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a 0° C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución: DCM) para dar el compuesto del título como aceite amarillo pálido (35,8 g, rendimiento: 80%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.54 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.67 (s, 6H) ppm.

Paso B. Acetato de 3-metilbuta-1,2-dien-1-ilo. A una solución de acetato de 2-metilbut-3-in-2-ilo (2,5 g, 20 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió $AgBF_4$ (117 mg, 0,6 mmol) bajo nitrógeno. La solución incolora resultante se agitó bajo nitrógeno a 35° C durante 2 h hasta que la mezcla se convirtió en una solución negra. La mezcla se lavó con amoníaco acuoso (10%). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-3% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como aceite amarillo (650 mg, rendimiento: 26%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (dt, J=4.1, 2.0 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.81 (d, J=2.0 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo 2: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Paso A. 6-Bromo-4-iodoisoquinolin-1(2H)-ona. A una suspensión de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (2,9 g, 12,9 mmol) en acetonitrilo (ACN) anhidro (50 ml) se añadió N-iodosuccinimida (NIS) (4,4 g, 19,4 mmol). La mezcla de la reacción se calentó y se agitó bajo nitrógeno a 80° C durante 2 h, después se enfrió a 25° C. La mezcla se filtró a través de un embudo sinterizado, y se recogió el precipitado, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el producto deseado (3,5 g, bruto, 77%) como un sólido marrón, que se usó bruto en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (ES-API): masa calc. para C_9H_5BrINO , 348.9; m/z encontrada, 349.8 $[M+H]^+$.

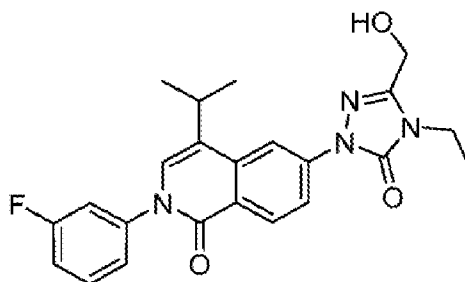
Paso B. 6-Bromo-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-bromo-4-iodoisoquinolin-1(2H)-ona (0,7 g, 2 mmol) y Cs_2CO_3 (3,3 g, 10 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y etanol (20 ml) y agua (10 ml) se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,7 g, 1 mmol) y éster de pinacol de ácido isopropenilborónico (1,3 g, 4 mmol) respectivamente. La mezcla de la reacción se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 25° C durante 24 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con éter etílico (100 ml) y acetato de etilo (EtOAc) (100 ml) secuencialmente. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO_2 , 10-70% de acetato de etilo en heptano) para obtener el producto deseado como un sólido blanco (0,12 g, 23% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{12}H_{10}BrNO$, 263.0; m/z encontrada, 264.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.15 (br s, 1H), 8.30 (d, J=8.42 Hz, 1H), 7.85 (d, J=1.59 Hz, 1H), 7.62 (br dd, J=1.59, 8.42 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.11 (s, 3H) ppm.

Paso C. 6-Bromo-2-(3-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-bromo-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (120 mg, 0,45 mmol) y ácido 3-fluorofenilborónico (191 mg, 1,4 mmol) en diclorometano (DCM) (20 ml) y trietilamina (3 ml) se le añadió acetato de cobre(II) (82,5 mg, 0,45 mmol) y piridina (0,11 ml, 1,36 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante 18 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice y el gel de sílice se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 20-50% de EtOAc en heptano) para obtener el producto bruto deseado como una goma amorfa (118 mg, 72%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{18}H_{13}BrFNO$, 358.0; m/z encontrada, 358.0 $[M]^+$.

Paso D: 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-bromo-2-(3-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (Ejemplo 1, producto del Paso C, 114 mg, 0,32 mmol) y K_3PO_4 (338 mg, 1,6 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (6 ml) se le añadió 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 2, 304 mg, 0,8 mmol), CuI (60 mg, 0,32 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (45 mg, 0,32 mmol), respectivamente. La mezcla se calentó lentamente y se agitó bajo nitrógeno a 95° C durante 2 h, después se enfrió a 25° C y se inactivó con la adición de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (20-50% de EtOAc en heptano) para obtener el producto deseado como un sólido blanco (125 mg, 60%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{39}H_{39}FN_4O_3Si$, 658.3; m/z encontrada, 659.4 $[M+H]^+$.

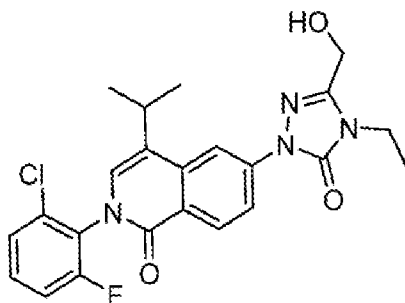
Paso E. 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (92 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se le añadió una solución de tetrahidrofurano (THF) (1 M) de fluoruro de tetrabutilamonio (0,14 ml, 0,14 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con H_2O (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (30-100% de EtOAc en heptano), y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18, gradiente 10-90% de MeCN en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (35 mg, rendimiento 60%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{23}H_{21}FN_4O_3$, 420.2; m/z encontrada, 421.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.40 (br s, 2H), 8.15 (br d, J=9.09 Hz, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.49 (br d, J=9.60 Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 3H), 5.40 (br s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.81 (q, J=6.87 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.29 (br t, J=6.87 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 2: 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-

1(2H)-ona

A una solución de 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (35 mg, 0,08 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió Pd/C (18 mg, 10%). La mezcla se desgasificó y se purgó con gas hidrógeno 3 veces. A continuación, la mezcla de la reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (15 psi) a 25° C durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna C18, gradiente 10-90% de ACN en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8 mg, rendimiento 42%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₃H₂₃FN₄O₃, 422.2; m/z encontrada, 423.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.84 Hz, 1H), 8.13 (br d, J=8.84 Hz, 1H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.76-3.87 (m, 2H), 3.16-3.28 (m, 1H), 1.23-1.41 (m, 9H) ppm. También se aisló la rac-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona como el otro producto: un sólido blanco (15 mg, rendimiento del 42%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₃H₂₅FN₄O₃, 424.2; m/z encontrada, 425.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94-8.10 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.31 (br d, J=11.12 Hz, 1H), 7.26 (br d, J=8.08 Hz, 1H), 7.11 (br t, J=8.34 Hz, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (br d, J=10.61 Hz, 1H), 3.59-3.98 (m, 3H), 1.92-2.16 (m, 1H), 1.28 (br t, J=6.82 Hz, 3H), 0.92 (br d, J=6.57 Hz, 3H), 0.88 (br d, J=6.57 Hz, 3H) ppm

Ejemplo 3: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



Paso A. N-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-metilbut-2-en-1-imina. A una solución de 2-cloro-6-fluoroanilina (2,9 g, 20 mmol) y 3-metil-2-butenal (2 g, 23,9 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a 0° C se le añadió trietilamina (8,3 ml, 60 mmol), seguido de la adición de TiCl₄ (3 g, 16 mmol) gota a gota. La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 1 h, después se calentó a 25° C y se agitó durante 4 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®, y el filtrado se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto deseado como un aceite amarillo (3,3 g, 78%), que se usó bruto en el paso siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, J=2.20, 9.66 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.83 Hz, 1H), 6.94-7.09 (m, 2H), 6.32 (br d, J=9.66 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 2.00 (s, 6H)

Paso B. 2-Cloro-6-fluoro-N-(3-metilbut-2-en-1-il)anilina. A una solución de N-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-metilbut-2-en-1-imina bruta (3,3 g, 15,6 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió NaBH₄ (0,59 g, 15,6 mmol) a 25° C, y después de 1 h de intervalo, se añadió otra tanda de NaBH₄ (0,59 g, 15,6 mmol). Se añadió un total de tres equivalentes de NaBH₄ (1,8 g, 47 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante 16 h. La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 5-25% de EtOAc en heptano) para dar el producto deseado como un aceite amarillo (rendimiento, 1,9 g, 57%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (br d, J=7.58 Hz, 1H), 6.83-6.97 (m, 1H), 6.55-6.73 (m, 1H), 5.32 (br s, 1H), 3.91 (br d, J=6.57 Hz, 2H), 3.82 (br s, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.68 (s, 3H) ppm.

Paso C. Cloruro de 4-bromo-2-yodobenzoilo. A un matraz cargado con ácido 4-bromo-2-yodobenzoico (2,5 g, 7,7 mmol) se le añadió SOCl_2 (7 ml). La mezcla se calentó a 80° C durante 15 minutos, se enfrió a 25° C y se concentró para proporcionar el cloruro de 4-bromo-2-yodobenzoilo bruto como un sólido blanquecino que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

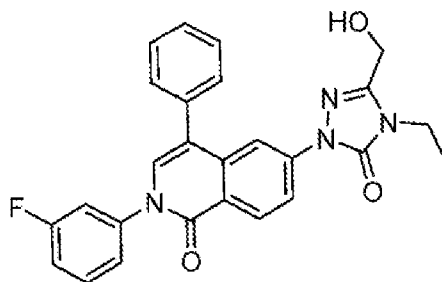
Paso D: 4-Bromo-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-yodo-N-(3-metilbut-2-en-1-il)benzamida)-ona. Se disolvió cloruro de 4-bromo-2-yodobenzoilo bruto en diclorometano (10 ml), y después se añadió lentamente gota a gota a una solución de diclorometano preenfriada (20 ml) de 2-cloro-6-fluoro-N-(3-metilbut-2-en-1-il)anilina (1,1 g, 5,1 mmol) y trietilamina (2,1 mmol, 15 mmol) a 0° C, seguido de la adición de una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (6 mg, 0,05 mmol). La mezcla de la reacción se calentó y se agitó a 25° C durante 3 h. La reacción se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó y se añadió una solución de DMAP. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener el producto bruto deseado en forma de aceite marrón (2,4 g, 89%). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrClFINO}$, 520.9; m/z encontrada, 522.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso E. Racémica-6-bromo-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona y 6-bromo-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 4-bromo-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-yodo-N-(3-metilbut-2-en-1-il)benzamida)-ona (1,2 g, 2,3 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (1,48 g, 4,6 mmol) y acetato de potasio (0,68 g, 6,9 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (30 ml) se le añadió acetato de paladio(II) (0,26 g, 1,1 mmol) a 25° C. La mezcla de la reacción se calentó y se agitó bajo nitrógeno a 80° C durante 1,5 h, después se enfrió a 25° C y se añadió agua (100 ml). La mezcla se extrajo con éter etílico (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 30-60% de EtOAc en heptano) para proporcionar los dos productos isoméricos como mezcla: un sólido blanco (~3:1, 590 mg, 65%). La mezcla no se separó adicionalmente y se usó directamente en el paso siguiente. LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrClFINO}$, 393.0; m/z encontrada, 394.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso F. Racémica-6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de racémica-6-bromo-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona y 6-bromo-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona (~3:1, 590 mg, 1,49 mmol) y K_3PO_4 (946 mg, 4,5 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (8 ml) se le añadió 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 2, 1063 mg, 2,8 mmol), CuI (212 mg, 1,1 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (159 mg, 1,1 mmol), respectivamente. La mezcla de la reacción se calentó lentamente y se agitó bajo nitrógeno a 95° C durante 3 h, después se enfrió a 25° C y se inactivó con adición de agua (40 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 0-40% de EtOAc en heptano) para proporcionar dos productos isoméricos como mezcla: una espuma blanca (~4:1, 620 mg, 79%). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{ClFN}_4\text{O}_3\text{Si}$, 694.3; m/z encontrada, 695.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso G. 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de rac-6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona (~4:1, 620 mg, 0,85 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se le añadió una solución de tetrahidrofurano (THF) (1 M) de fluoruro de tetrabutilamonio (0,8 ml, 0,8 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (50-100% de EtOAc en heptano), y después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna C18, 20-80% de gradiente MeCN en agua) para proporcionar 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona como un sólido blanco (36 mg, 11%). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_3$, 456.1; m/z encontrada, 457.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, J=1.96 Hz, 1H), 8.56 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 1H), 7.16-7.33 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.85-3.97 (m, 2H), 3.27-3.44 (m, 1H), 1.40-1.46 (m, 3H), 1.30-1.40 (m, 6H) ppm. La racémica-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona se aisló como segundo producto: un sólido blanco (280 mg, rendimiento del 85%). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_3$, 456.1; m/z encontrada, 457.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (br d, J=9.09 Hz, 1H), 7.98 (br s, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.06-7.16 (m, 1H), 5.15 (br d, J=4.04 Hz, 1H), 4.85, 4.75 (2 s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.97-4.07 (m, 1H), 3.84-3.95 (m, 4H), 1.87, 1.84 (2 s, 3H), 1.40 (br t, J=7.07 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 4: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona



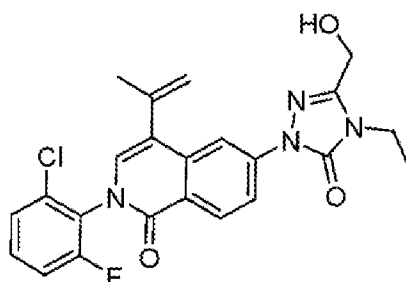
Paso A. 6-Bromo-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-bromo-4-iodoisoquinolin-1(2H)-ona (Ejemplo 1 Paso A, 0,55 g, 1,7 mmol) y Cs_2CO_3 (1,3 g, 3,9 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,22 g, 0,31 mmol) y ácido fenilborónico (0,29 g, 2,4 mmol) respectivamente. La mezcla de la reacción se desgasificó con nitrógeno y a continuación se calentó a 85° C. El progreso de la reacción se monitorizó estrechamente mediante TLC. Después de 0,5 h, el análisis por TLC indicó el consumo casi completo del material de partida y la formación del producto deseado. La mezcla se enfrió a 25° C y se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice. El gel de sílice se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 10-70% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,16 g, 33% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNO}$, 299,0; m/z encontrada, 298,1 $[\text{M}-\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,65 (br d, $J=4.04$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7,71 (br d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41-7,53 (m, 5H), 7,18 (br d, $J=5.56$ Hz, 1H) ppm.

Paso B. 6-Bromo-2-(3-fluorofenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-bromo-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (160 mg, 0,53 mmol) y ácido 3-fluorofenilborónico (224 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (DCM) (20 ml) y trietilamina (2 ml) se le añadió acetato de cobre(II) (48 mg, 0,26 mmol) y piridina (0,13 ml, 1,6 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante 48 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice y el gel de sílice se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 20-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el producto deseado bruto como una goma amorfa amarilla (180 mg, 86%). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{BrFNO}$, 393,0; m/z encontrada, 394,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso C. 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-bromo-2-(3-fluorofenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (100 mg, 0,25 mmol) y K_3PO_4 (161 mg, 0,7 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (6 ml) se le añadió 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 2, 194 mg, 0,5 mmol), CuI (48 mg, 0,25 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (36 mg, 0,25 mmol), respectivamente. La mezcla se calentó lentamente y se agitó bajo nitrógeno a 95° C durante 2 h, después se enfrió a 25° C y se inactivó con la adición de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (20-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (120 mg, 68%). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{FN}_4\text{O}_3\text{Si}$, 694,3; m/z encontrada, 695,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (br d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7,66 (br d, $J=7.07$ Hz, 4H), 7,34-7,53 (m, 12H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,08-7,19 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,88 (br q, $J=6.82$ Hz, 2H), 1,34 (br t, $J=6.82$ Hz, 3H), 1,07 (s, 9H) ppm.

Paso D. 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (120 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se le añadió una solución de tetrahidrofurano (THF) (1 M) de fluoruro de tetrabutilamonio (0,17 ml, 0,17 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con H_2O (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (30-100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, rendimiento 63%). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3$, 456,2; m/z encontrada, 457,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55-8,65 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (br d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7,39-7,56 (m, 6H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 4,64 (br d, $J=6.19$ Hz, 2H), 3,86 (q, $J=7.07$ Hz, 2H), 2,27 (t, $J=6.19$ Hz, 1H), 1,37 (br t, $J=7.07$ Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 5: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Paso A. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-bromo-2-(3-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (Ejemplo 1, producto del Paso C, 1,8 g, 8,0 mmol) y K_3PO_4 (3,4 g, 16 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (37 ml) se le añadió 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Producto intermedio 1, 2,2 g, 9,6 mmol), CuI (1,5 g, 8,0 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (1,1 g, 8,0 mmol), respectivamente. La mezcla se calentó lentamente y se agitó bajo nitrógeno a 95° C durante 24 h, después se enfrió a 25° C y se inactivó añadiendo agua. La mezcla se extrajo con diclorometano (200 mlx2) y acetato de etilo (200 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (50-100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (2,5 g, 82%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{21}H_{20}N_4O_3$, 376,2; m/z encontrada, 377,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,58 (br s, 1H), 8,47 (d, J=8,80 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (br d, J=8,80 Hz, 1H), 7,29-7,45 (m, 5H), 7,15 (br d, J=6,85 Hz, 1H), 6,60 (br d, J=6,85 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,87 (q, J=6,92 Hz, 2H), 1,36 (t, J=6,92 Hz, 3H) ppm.

Paso B. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-yodoisoquinolin-1(2H)-ona. A una suspensión de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona (2,5 g, 6,6 mmol) en acetonitrilo anhidro (60 ml) se le añadió N-iodosuccinimida (NIS) (2,9 g, 13 mmol). La mezcla de la reacción se calentó y se agitó bajo nitrógeno a 80° C durante 2 h, después se enfrió a 25° C. La mezcla se filtró a través de un embudo sinterizado, y el precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (1,2 g, bruto, 36%) como un sólido blanquecino, que se usó bruto en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{21}H_{19}IN_4O_3$, 502,1; m/z encontrada, 503,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,97 (br s, 1H), 8,55 (d, J=1,96 Hz, 1H), 8,44 (d, J=8,80 Hz, 1H), 8,23 (dd, J=1,96, 8,80 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,30-7,48 (m, 5H), 4,63 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,88 (q, J=7,34 Hz, 2H), 1,37 (t, J=7,34 Hz, 3H) ppm.

Paso C. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-yodoisoquinolin-1(2H)-ona (0,8 g, 1,6 mmol) y Cs_2CO_3 (1,6 g, 4,8 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y etanol (20 ml) y agua (10 ml) se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,56 g, 0,8 mmol) y éster de pinacol de ácido isopropenilborónico (0,67 g, 4 mmol) respectivamente. La mezcla de la reacción se desgasificó con nitrógeno y después se calentó a 85° C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con éter etílico (100 ml) y acetato de etilo (EtOAc) (100 ml) secuencialmente. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO_2 , 50-100% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,45 g, 68% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{24}H_{24}N_4O_3$, 416,2; m/z encontrada, 417,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,59 (br s, 1H), 8,51 (d, J=8,80 Hz, 1H), 8,48 (d, J=2,03 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=2,03, 8,80 Hz, 1H), 7,30-7,43 (m, 5H), 7,06 (br s, 1H), 5,35-5,39 (m, 1H), 5,15 (d, J=0,98 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,87 (q, J=7,22 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,36 (t, J=7,22 Hz, 3H) ppm.

Paso D. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluoro-4-nitrofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (0,2 g, 0,48 mmol) y Cs_2CO_3 (0,47 g, 1,4 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se le añadió 3-cloro-4,5-difluoronitrobenzoceno (0,17 g, 0,86 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 85° C bajo nitrógeno durante 1 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ (50 ml). La fase acuosa se extrajo con éter etílico (50 ml) y acetato de etilo (EtOAc) (50 ml) secuencialmente. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO_2 , 20-50% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,15 g, 53% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{30}H_{25}ClF_2N_5O_5$, 589,2; m/z encontrada, 590,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, J=8,80 Hz, 1H), 8,51 (d, J=2,45 Hz, 1H), 8,29-8,32 (m, 1H), 8,17 (dd, J=1,96, 8,80 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=2,45, 8,31 Hz, 1H), 7,29-7,46 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 5,40 (t, J=1,71 Hz, 1H), 5,14-5,25 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,87 (q, J=7,01 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,37 (t, J=7,01 Hz, 3H) ppm.

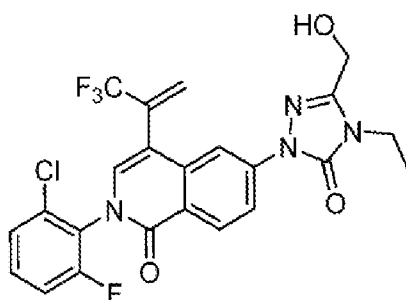
Paso E. 2-(4-Amino-2-cloro-6-fluorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-

triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluoro-4-nitrofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (1,4 g, 2,4 mmol) en metanol (100 ml) y acetato de etilo (40 ml) se le añadió una solución acuosa (20 ml) de NH_4Cl (1,1 g, 21 mmol) y zinc (1,55 g, 23 mmol) respectivamente. La mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®. El filtrado se concentró hasta un volumen pequeño y después se repartió entre acetato de etilo (EtOAc) y agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto como una espuma blanca (1,3 g, rendimiento del 97% en bruto), que se usó en bruto en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_3$, 559,2; m/z encontrada, 560,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso F. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 2-(4-amino-2-cloro-6-fluorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona bruta (0,5 g, 0,89 mmol, estimado) en etanol (25 ml) y H_2SO_4 concentrado (5 ml) a 0° C se le añadió una solución acuosa (10 ml) de NaNO_2 (0,22 g, 3,1 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 0,5 h y después se añadió ácido hipofosforoso acuoso (20 ml, 50% p/p). La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 0,5 h y después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (50 ml) y acetato de etilo (EtOAc) (50 ml) secuencialmente. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO_2 , 20-70% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,11 g, 23% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_3$, 544,2; m/z encontrada, 545,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d, J=8,80 Hz, 1H), 8,49 (d, J=1,96 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=1,96, 8,80 Hz, 1H), 7,30-7,43 (m, 7H), 7,15-7,23 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,36-5,39 (m, 1H), 5,20 (dd, J=0,98, 1,96 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,87 (q, J=7,22 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,36 (t, J=7,22 Hz, 3H) ppm.

Paso G. 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. Se disolvió 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (0,11 g, 0,2 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml), y la mezcla de la reacción se transfirió a un tubo sellado y se calentó a 80° C durante 17 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO_2 , 50-100% de acetato de etilo en heptano), y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18, 20-80% de gradiente MeCN en agua) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (45 mg, 49% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}_3$, 544,2; m/z encontrada, 545,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d, J=8,80 Hz, 1H), 8,48 (d, J=1,96 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=1,96, 8,80 Hz, 1H), 7,31-7,46 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,37 (t, J=1,83 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,20 (dd, J=0,98, 1,83 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,92 (q, J=7,34 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,34 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 6: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Paso A. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-iodoisoquinolin-1(2H)-ona (Ejemplo 5, producto del Paso B, 0,5 g, 1,0 mmol) y Cs_2CO_3 (0,97 g, 2,98 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y etanol (20 ml) y agua (10 ml) se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,35 g, 0,5 mmol) y éster hexilenglicólico del ácido 1-(trifluorometil)vinilborónico (0,55 g, 2,5 mmol) respectivamente. La mezcla de la reacción se desgasificó con nitrógeno y después se calentó a 85° C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con éter etílico (100 ml) y acetato de etilo (EtOAc) (100 ml) secuencialmente. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO_2 , 30-100% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,45 g, 96% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 470,2; m/z encontrada, 417,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,42 (br s, 1H), 8,51 (d, J=8,80 Hz, 1H), 8,35 (d, J=1,96 Hz, 1H), 8,14-8,28 (m, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H), 7,15 (br d, J=4,40 Hz, 1H), 6,40 (d,

J=1.24 Hz, 1H), 5.81 (d, J=1.24 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (q, J=7.17 Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.17 Hz, 3H) ppm.

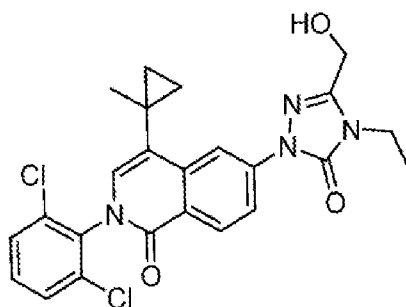
Paso B. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluoro-4-nitrofenil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (0,45 g, 0,96 mmol) y Cs₂CO₃ (0,93 g, 2,9 mmol) en DMF anhidra (16 ml) se le añadió 3-cloro-4,5-difluoronitrobenzoceno (0,33 g, 1,7 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 85° C bajo nitrógeno durante 1 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de NaHCO₃ (100 ml). La fase acuosa se extrajo con éter etílico (100 ml) y acetato de etilo (EtOAc) (100 ml) secuencialmente. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO₂, 20-50% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (0,22 g, 35% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₃₀H₂₂ClF₄N₅O₅, 643.1; m/z encontrada, 590.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.41 (d, J=1.96 Hz, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H), 8.26 (dd, J=1.96, 8.80 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=2.45, 8.31 Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 6.44 (d, J=1.22 Hz, 1H), 5.90 (d, J=1.22 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.87 (d, J=6.85 Hz, 3H), 1.36 (t, J=6.85 Hz, 3H) ppm.

Paso C. 2-(4-Amino-2-cloro-6-fluorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluoro-4-nitrofenil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (0,22 g, 0,34 mmol) en metanol (40 ml) y acetato de etilo (20 ml) se le añadió una solución acuosa (5 ml) de NH₄Cl (0,16 g, 3 mmol) y zinc (0,22 g, 3,4 mmol) respectivamente. La mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®. El filtrado se concentró hasta un volumen pequeño y después se repartió entre acetato de etilo (EtOAc) y agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto como una espuma blanca (0,2 g, rendimiento del 97% en bruto), que se usó en bruto en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (ES-API): masa calc. para C₃₀H₂₄ClF₄N₅O₃, 613.2; m/z encontrada, 614.3 [M+H]⁺.

Paso D. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 2-(4-amino-2-cloro-6-fluorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona bruta (0,2 g, 0,33 mmol, estimado) en etanol (20 ml) y H₂SO₄ concentrado (4 ml) a 0° C se le añadió una solución acuosa (10 ml) de NaNO₂ (0,03 g, 0,5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 0,5 h, después se añadió ácido hipofosforoso acuoso (20 ml, 50% p/p). La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 0,5 h y después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (50 ml) y acetato de etilo (EtOAc) (50 ml) secuencialmente. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO₂, 20-70% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (21 mg, 10% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₃₀H₂₃ClF₄N₄O₃, 598.1; m/z encontrada, 599.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.38 (d, J=1.96 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 7H), 7.13-7.28 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.41 (d, J=1.47 Hz, 1H), 5.89 (d, J=1.47 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.86 (q, J=7.01 Hz, 3H), 1.36 (t, J=7.01 Hz, 3H) ppm.

Paso E. 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. Se disolvió 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (21 mg, 0,03 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml), y la mezcla de la reacción se transfirió a un tubo sellado y se calentó a 80° C durante 17 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO₂, 50-100% de acetato de etilo en heptano), y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18, 20-80% de gradiente MeCN en agua) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (9 mg, 50% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₃H₁₇ClF₄N₄O₃, 508.1; m/z encontrada, 509.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (br d, J=8.80 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (br dd, J=1.47, 8.80 Hz, 1H), 7.33-7.51 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.70 (br d, J=6.24 Hz, 2H), 3.90 (q, J=7.09 Hz, 2H), 2.14 (br t, J=6.24 Hz, 1H), 1.42 (br t, J=7.09 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 7: 2-(2,6-Diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



Paso A. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de diyodometano (1,6 g, 6 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) a 0° C se le añadió una solución de tolueno (15%) de dietilzinc (3,9 g, 4,8 mmol). La mezcla se calentó a 0° C bajo nitrógeno durante 15 min, después se añadió una suspensión de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (250 mg, 0,6 mmol) en tolueno (20 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 0,5 h, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de NaHCO₃ (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml) y acetato de etilo (EtOAc) (50 ml) secuencialmente. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 50-100% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona sin reaccionar como una mezcla, que no se purificó más y se usó directamente en el paso siguiente: un sólido blanco (proporción -1:4, 190 mg, 70% de rendimiento).

Paso B. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-((benzoiloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-((benzoiloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (~1:4, 0,19 g, 0,45 mmol) y Cs₂CO₃ (0,35 g, 1,1 mmol) en DMF anhidra (6 ml) se le añadió 3,5-dicloro-4-fluoronitrobenceno (0,19 g, 0,9 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 85° C bajo nitrógeno durante 1 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de NaHCO₃ (50 ml). La fase acuosa se extrajo con éter etílico (50 ml) y acetato de etilo (EtOAc) (50 ml) secuencialmente. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (SiO₂, 20-50% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar los dos productos como mezcla, que no se purificó adicionalmente y se usó directamente en el siguiente paso: un sólido blanco (112 mg, 51% de rendimiento). 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para C₃₁H₂₇Cl₂N₅O₅, 619,1; m/z encontrada, 620,2 [M+H]⁺; 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para C₃₀H₂₅Cl₂N₅O₅, 605,1; m/z encontrada, 606,3 [M+H]⁺.

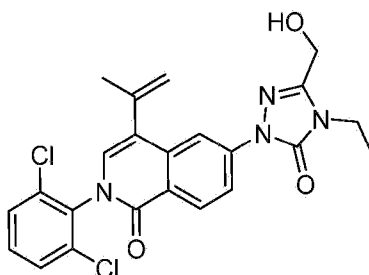
Paso C. 2-(4-Amino-2,6-diclorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona y 2-(4-amino-2,6-diclorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (~1:4, 112 mg, 0,18 mmol) en metanol (40 ml) y acetato de etilo (20 ml) se le añadió una solución acuosa (10 ml) de NH₄Cl (71 mg, 1,3 mmol) y zinc (97 mg, 1,5 mmol) respectivamente. La mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®. El filtrado se concentró hasta un volumen pequeño y después se repartió entre acetato de etilo (EtOAc) y agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar los productos brutos como una mezcla: una espuma blanca (relación ~1:5, 96 mg, rendimiento del 97% en bruto), que se usó en bruto en el paso siguiente sin purificación adicional. 2-(4-amino-2,6-diclorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para C₃₁H₂₉Cl₂N₅O₃, 589,2; m/z encontrada, 590,2 [M+H]⁺; 2-(4-amino-2,6-diclorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para C₃₀H₂₇Cl₂N₅O₃, 575,2; m/z encontrada, 576,3 [M+H]⁺.

Paso D. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 2-(4-amino-2,6-diclorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona bruta y 2-(4-

amino-2,6-diclorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (relación ~1:5, 96 mg, 0,17 mmol, estimado) en etanol (20 ml) y H₂SO₄ concentrado (4 ml) a 0° C se le añadió una solución acuosa (4 ml) de NaNO₂ (34 mg, 0,49 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 1 h, después se añadió polvo de zinc (91 mg, 1,4 mmol). La mezcla de la reacción estuvo a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se calentó a 85° C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 ml), y el "pH" se ajustó a 7-8 mediante soluciones acuosas de NaOH y NaHCO₃. La mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml) y acetato de etilo (EtOAc) (50 ml) secuencialmente. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 20-70% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar los dos productos deseados como una mezcla: un sólido blanco (~1:4, 50 mg, 64% de rendimiento). 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para C₃₁H₂₈Cl₂N₄O₃, 574,2; m/z encontrada, 575,2 [M+H]⁺; 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para C₃₀H₂₆Cl₂N₄O₃, 560,1; m/z encontrada, 561,1 [M+H]⁺.

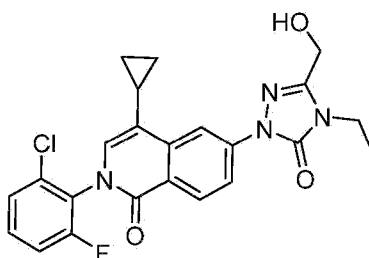
Paso E. 2-(2,6-Diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona. La mezcla de 6-(3-((benziloiloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-((benziloiloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (~1:4, 50 mg, 0,09 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla de la reacción se transfirió a un tubo sellado y se calentó a 80° C durante 17 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 50-100% de acetato de etilo en heptano), y después se purificó de nuevo por HPLC preparativa (columna C18, 20-80% de gradiente MeCN en agua) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (2 mg, 24% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₄H₂₂Cl₂N₄O₃, 484,1; m/z encontrada, 485,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (d, J=2,21 Hz, 1H), 8,54 (d, J=8,80 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=2,21, 8,80 Hz, 2H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,72 (d, J=6,36 Hz, 2H), 3,94 (q, J=7,34 Hz, 2H), 2,17 (t, J=6,36 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (t, J=7,34 Hz, 3H), 0,81-0,97 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 8: 2-(2,6-Diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



En la preparación de 2-(2,6-diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona (Ejemplo 7, paso E), el compuesto del título se obtuvo como segundo producto: un sólido blanco (8 mg, rendimiento del 24%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₃H₂₀Cl₂N₄O₃, 470,1; m/z encontrada, 471,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, J=8,80 Hz, 1H), 8,49 (d, J=2,21 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=2,21, 8,80 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,35-5,38 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,70 (d, J=6,36 Hz, 3H), 3,92 (q, J=7,34 Hz, 3H), 2,20 (t, J=6,36 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,34 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 9: 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-ciclopropil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Paso A. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-ciclopropilisoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-iodoisoquinolin-1(2H)-ona (Ejemplo 5, producto del

Paso B, 0,6 g, 1,2 mmol) y Cs_2CO_3 (1,2 g, 3,6 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y etanol (20 ml) y agua (10 ml) se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,42 g, 0,6 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,26 g, 2,9 mmol) respectivamente. La mezcla de la reacción se desgasificó con nitrógeno y después se calentó a 85° C durante 24 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con éter etílico (100 ml) y acetato de etilo (EtOAc) (100 ml) secuencialmente. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 30-100% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar los dos productos como una mezcla, que no se purificó más y se usó directamente en el paso siguiente: un sólido blanco (~1:2,5, 0,35 g, 75% de rendimiento). 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-ciclopropilisoquinolin-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$, 416.2; m/z encontrada, 417.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$, 376.2; m/z encontrada, 377.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso B. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluoro-4-nitrofenil)-4-ciclopropilisoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluoro-4-nitrofenil)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-ciclopropilisoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona (~1:2,5, 0,35 g, 0,9 mmol) y Cs_2CO_3 (0,39 g, 1,2 mmol) en DMF anhidra (6 ml) se añadió 3-cloro-4,5-difluoronitrobenzo (0,16 g, 0,9 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 85° C bajo nitrógeno durante 1 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de NaHCO_3 (50 ml). La fase acuosa se extrajo con éter etílico (50 ml) y acetato de etilo (EtOAc) (50 ml) secuencialmente. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO_2 , 20-50% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar los dos productos como una mezcla, que no se purificó más y se usó directamente en el paso siguiente: un sólido blanco (~1:2,3, 330 mg, 70% de rendimiento). 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluoro-4-nitrofenil)-4-ciclopropilisoquinolin-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_5$, 589.2; m/z encontrada, 590.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluoro-4-nitrofenil)isoquinolin-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_5$, 549.1; m/z encontrada, 550.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

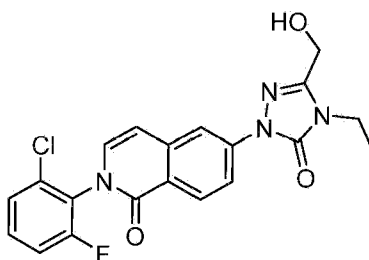
Paso C. 2-(4-Amino-2-cloro-6-fluorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-ciclopropilisoquinolin-1(2H)-ona y 2-(4-amino-2-cloro-6-fluorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluoro-4-nitrofenil)-4-ciclopropilisoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluoro-4-nitrofenil)isoquinolin-1(2H)-ona (~1:2,3, 330 mg, 0,58 mmol) en metanol (40 ml) y acetato de etilo (20 ml) se le añadió una solución acuosa (10 ml) de NH_4Cl (82 mg, 1,5 mmol) y zinc (111 mg, 1,7 mmol) respectivamente. La mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®. El filtrado se concentró hasta un volumen pequeño y después se repartió entre acetato de etilo (EtOAc) y agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar los dos productos brutos como una mezcla: una espuma blanca (relación ~1:2, 270 mg, rendimiento del 86% en bruto), que se usó en bruto en el paso siguiente sin purificación adicional. 2-(4-amino-2-cloro-6-fluorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-ciclopropilisoquinolin-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_3$, 559.2; m/z encontrada, 560.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 2-(4-amino-2-cloro-6-fluorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClFN}_5\text{O}_3$, 519.2; m/z encontrada, 520.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso D. 6-(3-((benzoiloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-ciclopropilisoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-((benzoiloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 2-(4-amino-2-cloro-6-fluorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-ciclopropilisoquinolin-1(2H)-ona bruta y 2-(4-amino-2-cloro-6-fluorofenil)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona (relación ~1:2, 270 mg, 0,5 mmol, estimado) en etanol (25 ml) y H_2SO_4 concentrado (5 ml) a 0° C se le añadió una solución acuosa (10 ml) de NaNO_2 (39 mg, 0,56 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 1 h, después se añadió polvo de zinc (105 mg, 1,6 mmol). La mezcla de la reacción estuvo a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se calentó a 85° C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 ml), y el "pH" se ajustó a 7-8 mediante soluciones acuosas de NaOH y NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml) y acetato de etilo (EtOAc) (50 ml) secuencialmente. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 20-70% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar los dos productos deseados como una mezcla: un sólido blanco (~1:2, 180 mg, 68% de rendimiento). 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-ciclopropilisoquinolin-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_3$, 544.2; m/z encontrada, 545.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)isoquinolin-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_3$, 504.1; m/z encontrada, 505.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso E. 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-ciclopropil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona. La mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-

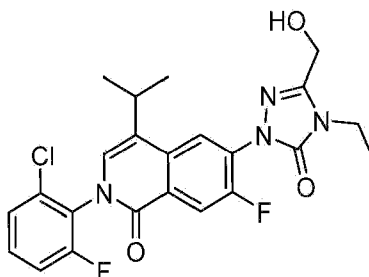
fluorofenil)-4-ciclopropilisoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)isoquinolin-1(2H)-ona (~1:2, 180 mg, 0.35 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (8 ml), y la mezcla de la reacción se transfirió a un tubo sellado y se calentó a 80° C durante 17 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO₂, 50-100% de acetato de etilo en heptano), y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18, 20-80% de gradiente MeCN en agua) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (17 mg, 34% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₃H₂₀ClFN₄O₃, 454.1; m/z encontrada, 455.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (d, J=1.96 Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 1H), 6.79 (d, J=0.98 Hz, 1H), 4.72 (d, J=6.36 Hz, 2H), 3.93 (q, J=7.25 Hz, 2H), 2.17 (t, J=6.36 Hz, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.44 (t, J=7.25 Hz, 3H), 0.96-1.05 (m, 2H), 0.58-0.65 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 10: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona



En la preparación de 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-ciclopropil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona (Ejemplo 9, paso E), el compuesto del título se obtuvo como el segundo producto: un sólido blanco (34 mg, rendimiento del 74%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₀H₁₆ClFN₄O₃, 414.1; m/z encontrada, 415.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.96 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.31-7.47 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 1H), 6.96 (d, J=7.59 Hz, 1H), 6.65 (d, J=7.59 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.92 (d, J=7.22 Hz, 2H), 1.43 (t, J=7.22 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 11: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona

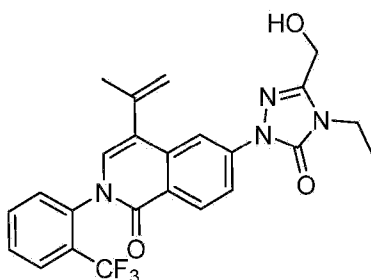


Paso A. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de 2-cloro-6-fluoroanilina (399 mg, 2,7 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió AlMe₃ (2 M en tolueno, 1,03 ml, 2,06 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se añadió una solución de DCM (6 ml) de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4, 300 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl acuoso (1 N, 1,8 ml) y la mezcla se agitó durante 2 min, después se vertió en agua y se extrajo con DCM. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (15 ml) y se agitó a 90° C durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución en gradiente: 0-70% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (320 mg, rendimiento: 82%). MS (ESI): masa calc. para C₃₀H₂₇ClF₂N₄O₃, 564.2; m/z encontrada, 565.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 7H), 7.19-7.26 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.90 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.28 (dt, J=13.6, 6.6 Hz, 1H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.34 (dd, J=6.8, 4.0 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -116.47--116.23 (m, 1F), -120.52 (s, 1F) ppm.

Paso B. 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de 6-(3-((benzilo)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona (1,52 g, 2,7 mmol) en DCM (62 ml) se le añadió BCl₃ (1 M en tolueno, 13,4 ml, 13,4 mmol) a -78° C. La mezcla de la reacción se agitó a -78° C durante 1 h. Se

añadió MeOH (17 ml) y después la mezcla se agitó a -78° C durante 1 h. Se añadió MeOH (17 ml) y luego la mezcla se agitó a -78° C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Fase estacionaria: Boston Prime C18, 5 µm, 150x30 mm; Fase móvil: agua (0,04% NH₃.H₂O+10 mM NH₄HCO₃) (A) -MeCN (B), elución en gradiente: 45-75% de B en A durante 8 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (875 mg, rendimiento: 69%). MS(ESI): masa calc. para C₂₃H₂₁ClF₂N₄O₃, 474.1; m/z encontrada, 475.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.69 (d, J=6.2 Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.27 (dt, J=13.4, 6.6 Hz, 1H), 2.57 (t, J=6.4 Hz, 1H), 1.44 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.33 (dd, J=6.8, 4.0 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -116.37 (dd, J=9.5, 5.1 Hz, 1F), -120.58 (dd, J=11.7, 7.3 Hz, 1F) ppm.

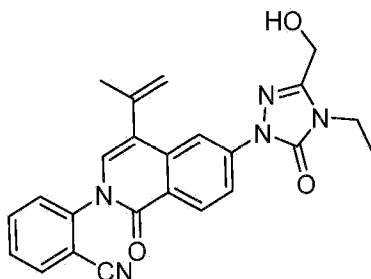
Ejemplo 12: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona



Paso A. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona (300 mg, 0,57 mmol) y Cs₂CO₃ (369 mg, 1,13 mmol) en DMF anhidra (1,5 ml) se añadió 2-fluorobenzotrifluoruro (111 mg, 0,68 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 130° C durante 4 d y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (eluyente: 0-1% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (177 mg, rendimiento: 49%). ESI-MS: masa calc. para C₃₁H₂₇F₃N₄O₃, 560.2; m/z encontrada, 561.2 [M+H]⁺.

Paso B. 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona. La mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona (177 mg, 0,26 mmol) en TFA (3 ml) se calentó en un tubo sellado bajo nitrógeno a 70° C durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-40% de EtOAc en DCM), y después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa en fase inversa (Fase estacionaria: Boston Prime C18, 5 µm, 150x25 mm; Fase móvil: agua (0,04% NH₃.H₂O+10 mM NH₄HCO₃) (A) -MeCN (B), elución en gradiente: 45-75% de B en A durante 8 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, rendimiento: 35%). ESI-MS: masa calc. para C₂₄H₂₁F₃N₄O₃, 470.2; m/z encontrada, 471.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.83 (t, J=5.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.52 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.80 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -59.37 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 13: 2-(6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)benzonitrilo

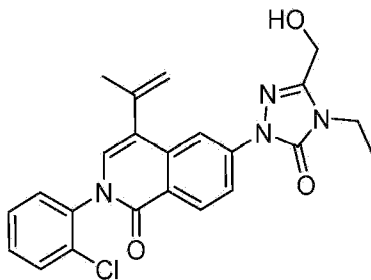


Paso A. 2-(6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-oxo-4-(prop-1-en-2-

il)isoquinolin-2(1H)-il)benzonitrilo. A una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (300 mg, 0,57 mmol) y Cs_2CO_3 (369 mg, 1,13 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió 2-fluorobenzonitrilo (82,2 mg, 0,68 mmol) bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de la reacción se calentó a 85° C durante 20 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-10% de EtOAc en DCM) para dar el compuesto del título como un producto bruto, que se usó sin purificación adicional: una goma roja (580 mg, bruto). ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$, 517,2; m/z encontrada, 518,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,77 (td, J=7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,34-7,42 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,87 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,36 (t, J=7,3 Hz, 3H) ppm.

Paso B. 2-(6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)benzonitrilo. A una solución de 2-(6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)benzonitrilo (500 mg, 0,89 mmol) en DCM (27 ml) a -78° C, se le añadió una solución de tolueno (1 M) de BCl_3 (4,5 ml, 4,5 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó a -78° C durante 1 h. Se añadió MeOH (3 ml) a -78° C y después la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Fase estacionaria: Boston Prime C18, 5 μm , 150x25 mm; Fase móvil: H_2O (0,04% NH_3 · H_2O +10 mM NH_4HCO_3) (A) -MeCN (B), elución en gradiente: 40-70% de B en A durante 8 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (48 mg, rendimiento: 14% en dos pasos). ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$, 427,2; m/z encontrada, 428,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,41 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H), 7,75 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,79 (br t, J=5,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,53 (br d, J=5,0 Hz, 2H), 3,81 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,2 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 14: 2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Paso A. 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (1 g, 4,5 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) se le añadió 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 2, 2,1 g, 5,4 mmol), Cs_2CO_3 (2,6 g, 8 mmol), CuI (0,4 g, 2,2 mmol), KI (0,5 mg, 3,1 mmol) y trans-1,2-diaminociclohexano (0,3 g, 2,7 mmol) bajo nitrógeno. La reacción se calentó bajo nitrógeno a 110° C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite® y el filtrado se evaporó a presión reducida. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-30% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,2 g, rendimiento: 46%). ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}$, 524,2; m/z encontrada, 525,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,23 (br d, J=5,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,62-7,70 (m, 4H), 7,41-7,51 (m, 6H), 7,14-7,22 (m, 1H), 6,57 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,82 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,03 (s, 9H) ppm.

Paso B. 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-iodoisoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona (1,2 g, 2 mmol) en acetonitrilo anhidro (MeCN) (30 ml) se le añadió N-iodosuccinimida (NIS) (0,5 g, 2,4 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-30% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,1 g, rendimiento: 74%). ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{IN}_4\text{O}_3\text{Si}$, 650,1; m/z encontrada, 651,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,49 (br s, 1H), 8,22-8,31 (m, 2H), 8,03 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,64-7,72 (m, 5H), 7,44-7,49 (m, 6H), 4,77 (s, 2H), 3,83 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,30 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H) ppm.

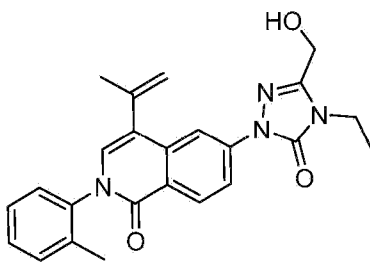
Paso C. 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-

iodoisoquinolin-1(2H)-ona (500 mg, 0,69 mmol) en EtOH (20 ml) y H₂O (5 ml) bajo nitrógeno se le añadió éster de pinacol de ácido isopropenilborónico (288 mg, 1,71 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (241 mg, 0,34 mmol) y Cs₂CO₃ (670 mg, 2,06 mmol) respectivamente. La mezcla de la reacción se calentó bajo nitrógeno a 100° C durante 12 h. La mezcla se concentró a un volumen pequeño y después se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-10% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (105 mg, rendimiento: 47%). ESI-MS: masa calc. para C₁₇H₁₈N₄O₃, 326.1; m/z encontrada, 327.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 8.23-8.39 (m, 2H), 8.06 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.79 (t, J=5.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.51 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.79 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm.

Paso D. 2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (105 mg, 0,32 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió ácido 2-clorofenilborónico (201 mg, 1,3 mmol) y Et₃N (65 mg, 0,64 mmol), Et₃N (65 mg, 0,64 mmol) y Cu(OAc)₂ (58 mg, 0,32 mmol), respectivamente. La mezcla de la reacción se agitó bajo O₂ (15 Psi) a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Fase estacionaria: Xtimate C18, 5 µm, 150x25 mm; Fase móvil: agua (0,225% de ácido fórmico) (A) -MeCN (B), elución en gradiente: 57-87% de B en A durante 7 min, caudal: 30 ml/min) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (4,7 mg, rendimiento: 3%).

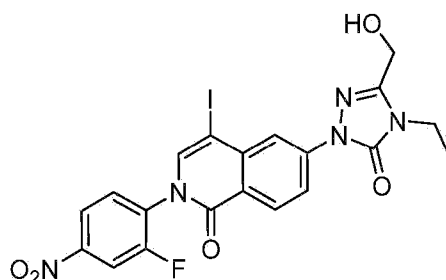
ESI-MS: masa calc. para C₂₃H₂₁ClN₄O₃, 436.1; m/z encontrada, 437.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d, J=1.96 Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.79 (t, J=5.87 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.50 (d, J=5.87 Hz, 2H), 3.78 (q, J=7.09 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.26 (br t, J=7.09 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 15: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona



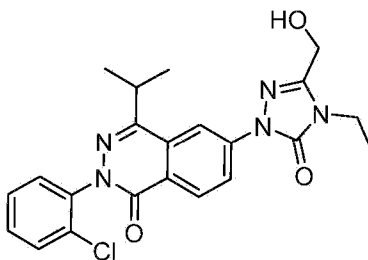
A una mezcla de 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (200 mg, 0,6 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió ácido 2-metilfenil borónico (304 mg, 2,2 mmol), Et₃N (227 mg, 2,2 mmol) y Cu(OAc)₂ (102 mg, 0,6 mmol), respectivamente. La mezcla de la reacción se agitó bajo O₂ (15 Psi) a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase estacionaria: Phenomenex Gemini-NX, 5 µm, 150x30 mm; Fase móvil: agua (0,04% de NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃) (A) -MeCN (B), elución en gradiente: 42-72% de B en A durante 8 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como sólido amarillo (28 mg, rendimiento: 12%). ESI-MS: masa calc. para C₂₄H₂₄N₄O₃, 416.2; m/z encontrada, 417.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, J=1.71 Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=1.71, 8.80 Hz, 1H), 7.27-7.42 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 5.79 (t, J=5.87 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.49 (d, J=5.87 Hz, 2H), 3.77 (q, J=7.09 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.09 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 16: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-yodoisoquinolin-1(2H)-ona



A una mezcla de 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-iodoisoquinolin-1(2H)-ona (120 mg, 0,18 mmol) y Cs_2CO_3 (63 mg, 0,45 mmol) en DMF anhidra (1,2 ml) se le añadió 3,4-difluoronitrobenzoceno (29 mg, 0,18 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 d. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la almohadilla se lavó con EtOAc. El filtrado se combinó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Fase estacionaria: Boston Green ODS, 5 μm , 150x30 mm; Fase móvil: H_2O (0,04% de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 45-75% de B en A durante 8 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (25 mg, rendimiento: 29%). ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5$, 551,0; m/z encontrada, 551,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,43 (d, $J=1,96$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J=2,27$, 9,24 Hz, 1H), 8,32 (d, $J=8,80$ Hz, 1H), 8,21-8,25 (m, 1H), 8,19 (dd, $J=2,27$, 9,24 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91-7,98 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,79 (q, $J=7,09$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J=7,09$ Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -115,27 (br t, $J=8,4$ Hz, 1F) ppm.

Ejemplo 17: 2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona



Paso A: Ácido 4-bromo-2-isobutirilbenzoico y ácido 5-bromo-2-isobutirilbenzoico. A una suspensión de CdCl_2 (3,8 g, 20,5 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución THF (2 M) de $i\text{-PrMgCl}$ (20,5 ml, 41 mmol) a 0° C. La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 45° C durante 1 h, después se enfrió a 0° C, seguido de la adición de una solución THF (7 ml) de anhídrido 4-bromoftálico (3,5 g, 15,4 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó a 45° C durante 12 h y después se concentró. Luego, se añadió solución acuosa de HCl (1 M) y la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar la mezcla bruta regio-isomérica de dos compuestos del título como un aceite amarillo (4,9 g), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso B. 4-bromo-2-isobutirilbenzoato de etilo y 5-bromo-2-isobutirilbenzoato de etilo. A una solución de la mezcla de ácido 4-bromo-2-isobutirilbenzoico y ácido 5-bromo-2-isobutirilbenzoico brutos (mezcla de 4,9 g, 9,1 mmol) en DMF (14 ml) se le añadió K_2CO_3 (3,8 g, 27 mmol) y yodoetano (2,2 ml, 27 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-4% de EtOAc en éter de petróleo) para dar la mezcla regio-isomérica de dos compuestos del título como un aceite naranja (4 g).

Paso C. 6-Bromo-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona. A una solución agitada de 4-bromo-2-isobutirilbenzoato de etilo y 5-bromo-2-isobutirilbenzoato de etilo (mezcla de 4 g, 6,7 mmol) en EtOH (28 ml) se le añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6,1 ml, 107 mmol, 98%) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo a 90° C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con EtOAc. El precipitado se recogió por filtración. Los dos lotes de precipitados se combinaron, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (819 mg, rendimiento en tres pasos: 20%). ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$, 266,0; m/z encontrada, 267,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,63 (s, 1H), 8,25 (s, $J=1,47$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=8,56$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=1,47$, 8,56 Hz, 1H), 3,58 (q, $J=6,51$ Hz, 1H), 1,25 (d, $J=6,51$ Hz, 6H) ppm.

El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (20-75% de EtOAc en heptano) para dar el segundo compuesto 7-bromo-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona como un sólido blanco (320

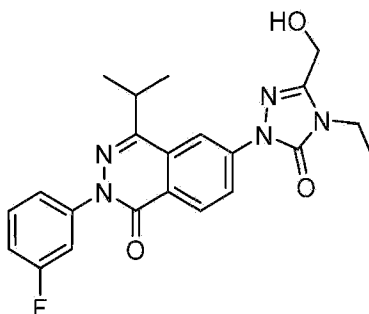
mg, rendimiento en tres pasos: 8%). ESI-MS: masa calc. para $C_{11}H_{11}BrN_2O$, 266.0; m/z encontrada, 267.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09-8.17 (m, 1H), 7.95-8.07 (m, 1H), 3.46-3.63 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.57 Hz, 6H) ppm.

Paso D. 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona. A una solución de 6-bromo-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona (619 mg, 2,3 mmol) en 1,4-dioxano (18,5 ml) se le añadió 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 2, 1,06 g, 2,8 mmol), $0,06$ g, 2,8 mmol), CS_2CO_3 (1,4 g, 4,2 mmol), CuI (221 mg, 1,2 mmol), KI (269 mg, 1,6 mmol) y trans-1,2-diaminociclohexano (159 mg, 1,4 mmol) bajo nitrógeno. La reacción se calentó bajo nitrógeno a 110° C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-32% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (410 mg, rendimiento: 31%). ESI-MS: masa calc. para $C_{32}H_{37}N_5O_3Si$, 567.3; m/z encontrada, 568.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.89 (s, 1H), 8.65 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=7.8, 1.5 Hz, 4H), 7.38-7.52 (m, 6H), 4.70 (s, 2H), 3.94 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.53 (q, J=7.0 Hz, 1H), 1.35-1.44 (m, 9H), 1.11 (s, 9H) ppm.

Paso E. 6-(3-(((terc-Butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-clorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona (881 mg, 1,6 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió ácido 2-clorofenilborónico (971 mg, 6,2 mmol), $Cu(OAc)_2$ (282 mg, 1,6 mmol) y Et_3N (0,4 ml, 3,1 mmol). La mezcla de la reacción se agitó bajo O_2 (15 Psi) a temperatura ambiente durante 5 d. La reacción se inactivó añadiendo solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces y se separó la capa orgánica. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-32% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite marrón (36 mg, rendimiento: 3%). ESI-MS: masa calc. para $C_{38}H_{40}ClN_5O_3Si$, 677.3; m/z encontrada, 678.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 4H), 7.33-7.56 (m, 10H), 4.67 (s, 2H), 3.91 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.54 (q, J=6.7 Hz, 1H), 1.33-1.41 (m, 9H), 1.08 (s, 9H) ppm.

Paso F. 2-(2-clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-clorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona (18 mg, 0,03 mmol) en THF (2,5 ml) se le añadió fluoruro de trietilamina trihidrógeno ($Et_3N \cdot 3HF$) (64,2 mg, 0,40 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 60° C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (fase estacionaria: HT C18 Highload, 5 μm , 150x25 mm; Fase móvil: agua (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$ +10 mM NH_4HCO_3) (A) -MeCN (B), elución en gradiente: 38-68% de B en A durante 7,5 min, caudal: 30 ml/min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,6 mg, rendimiento: 22%). ESI-MS: masa calc. para $C_{22}H_{22}ClN_5O_3$, 439.1; m/z encontrada, 440.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.38 (dd, J=8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.94 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.59 (q, J=6.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.45 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.7 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo 18: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona

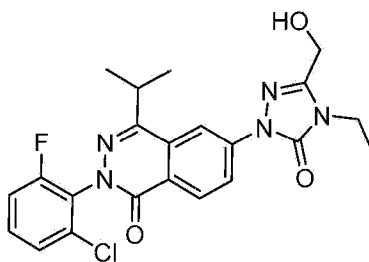


Paso A. 6-Bromo-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona. A una solución de 6-bromo-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona (300 mg, 1,1 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió ácido 3-fluorofenilborónico (471 mg, 3,4 mmol), $Cu(OAc)_2$ (245 mg, 1,3 mmol), piridina (0,27 ml, 3,3 mmol) y Et_3N (3 ml, 22 mmol). La mezcla de la reacción se agitó con aire a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice y el gel de sílice se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 20-50% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como una goma incolora (250 mg, rendimiento: 62%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{17}H_{14}BrFN_2O$, 360.0; m/z encontrada, 361.0 $[M+H]^+$.

Paso B. 6-(3-(((terc-Butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-bromo-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona (250 mg, 0,69 mmol) y K_3PO_4 (441 mg, 2,1 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (8 ml) se le añadió 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 2, 528 mg, 1,4 mmol), CuI (132 mg, 0,69 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (98 mg, 0,69 mmol), respectivamente. La mezcla se calentó lentamente y se agitó bajo nitrógeno a 95° C durante 2 h, después se enfrió a 25° C y se inactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (200 mg, 43%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{38}H_{46}FN_5O_3Si$, 661,3; m/z encontrada, 662,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (br s, 1H), 8,58 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,33 (br d, J=8,59 Hz, 1H), 7,70 (br d, J=6,57 Hz, 4H), 7,65 (br d, J=8,08 Hz, 1H), 7,58 (br d, J=10,61 Hz, 1H), 7,38-7,51 (m, 7H), 7,05 (br t, J=8,08 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,94 (q, J=7,07 Hz, 2H), 3,59 (q, J=6,76 Hz, 1H), 1,36-1,46 (m, 9H), 1,11 (s, 9H) ppm.

Paso C. 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona (200 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se le añadió una solución de tetrahidrofurano (THF) (1 M) de fluoruro de tetrabutilamonio (0,45 ml, 0,45 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con H_2O (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO_2 , 30-70% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (120 mg, rendimiento 94%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{22}H_{22}FN_5O_3$, 423,2; m/z encontrada, 424,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,65 (d, J=1,96 Hz, 1H), 8,49 (d, J=8,80 Hz, 1H), 8,42 (dd, J=1,96, 8,80 Hz, 1H), 7,52-7,64 (m, 3H), 7,22-7,31 (m, 1H), 5,87 (br s, 1H), 4,55 (br s, 2H), 3,83 (q, J=7,18 Hz, 2H), 3,54 (q, J=6,56 Hz, 1H), 1,35 (d, J=6,56 Hz, 6H), 1,31 (t, J=7,18 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 19: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona



Paso A. 4-bromo-2-isobutirilbenzoato de metilo. A un tubo cargado con 4-bromo-2-yodobenzoato de metilo (1420 mg, 4,2 mmol) se le añadió isobutiraldehído (1201 mg, 17 mmol), $Pd(OAc)_2$ (94 mg, 0,4 mmol), Ag_2O (1255 mg, 5,4 mmol) y una solución acuosa (70% p/p) de hidropéroxido de terc-butilo (TBHP) (2681 mg, 21 mmol). La mezcla de la reacción se desgasificó con nitrógeno, se selló y se calentó con agitación a 120° C durante 12 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con solución acuosa de $NaHCO_3$ (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 mlx2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 10-30% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (167 mg, rendimiento: 14%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{12}H_{13}BrO_3$, 284,0; m/z encontrada, 285,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, J=8,31 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=1,96, 8,31 Hz, 1H), 7,42 (d, J=1,96 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,02 (spt, J=6,89 Hz, 1H), 1,21 (d, J=6,89 Hz, 6H) ppm.

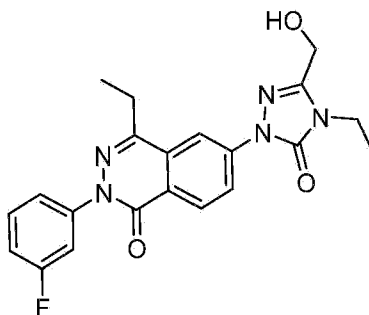
Paso B. 6-Bromo-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona. A una solución de 4-bromo-2-isobutirilbenzoato de metilo (167 mg, 0,6 mmol) en etanol anhidro (20 ml) se le añadió 2-cloro-6-fluorofenilhidrazina (658 mg, 4,1 mmol) y H_2SO_4 concentrado (10 ml). La mezcla de la reacción se calentó a 70° C durante 2 d. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml) y acetato de etilo (100 mlx2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (75 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente: 20-50% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (21 mg, rendimiento: 9%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{17}H_{13}BrClFN_2O$, 394,0; m/z encontrada, 395,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (br d, J=8,34 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (br d, J=8,34 Hz, 1H), 7,32-7,45 (m, 2H), 7,19 (br t, J=8,34 Hz, 1H), 3,47 (spt, J=7,14 Hz, 1H), 1,36 (br d, J=7,14 Hz, 6H) ppm.

Paso C. 6-(3-(((terc-Butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-bromo-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-

ona (17 mg, 0,04 mmol) y K_3PO_4 (36 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (3 ml) se le añadió 5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 2, 49 mg, 0,12 mmol), CuI (16 mg, 0,08 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (12 mg, 0,08 mmol), respectivamente. La mezcla se calentó lentamente y se agitó bajo nitrógeno a 95° C durante 3 h, después se enfrió a 25° C y se inactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2 , 20-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (17 mg, 57%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{38}H_{39}ClFN_5O_3Si$, 695,3; m/z encontrada, 696,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (br d, J=8,59 Hz, 1H), 8,32 (br d, J=8,59 Hz, 1H), 7,70 (br d, J=6,06 Hz, 4H), 7,33-7,51 (m, 8H), 7,20 (br d, J=8,08 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,94 (br d, J=7,07 Hz, 3H), 3,57 (spt, J=7,01 Hz, 1H), 1,34-1,44 (m, 9H), 1,10 (br s, 9H) ppm.

Paso D. 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona (17 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1 ml) se añadió una solución de tetrahidrofurano (THF) (1 M) de fluoruro de tetrabutilamonio (0,1 ml, 0,1 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con H_2O (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2 , 30-70% de EtOAc en heptano), y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna C18, gradiente 10-90% de MeCN en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8 mg, rendimiento: 71%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{22}H_{21}ClFN_5O_3$, 457,1; m/z encontrada, 458,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (br s, 1H), 8,58 (br d, J=8,59 Hz, 1H), 8,39 (br d, J=8,59 Hz, 1H), 7,34-7,45 (m, 2H), 7,20 (br d, J=8,08 Hz, 1H), 4,73 (br s, 2H), 3,94 (t, J=6,57 Hz, 2H), 3,52-3,65 (m, 1H), 2,06 (br s, 1H), 1,44 (br t, J=6,57 Hz, 3H), 1,38 (br d, J=7,14 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo 20: 4-Etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)ftalazin-1(2H)-ona



Paso A. Ácido 4-bromo-2-propionilbenzoico y ácido 5-bromo-2-propionilbenzoico. A una mezcla de $CdCl_2$ (3,6 g, 20 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de éter dietílico (3 M) de $EtMgBr$ (13,3 ml, 40 mmol) a 0° C. La mezcla se agitó a 45° C durante 1 h, después se añadió una solución de THF (5 ml) de anhídrido 4-bromoftálico (3,4 g, 15 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó a 45° C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió una solución acuosa de HCl (1 N) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar la mezcla bruta regio-isomérica de dos compuestos del título como un aceite amarillo (4,0 g), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso B. 4-bromo-2-propionilbenzoato de etilo y 5-bromo-2-propionilbenzoato de etilo. A la mezcla de ácido 4-bromo-2-propionilbenzoico y ácido 5-bromo-2-propionilbenzoico (mezcla de 4 g, 7,7 mmol) en DMF anhidra (15 ml) se añadió yodoetano (1,9 ml, 23 mmol) y K_2CO_3 (3,2 g, 23 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice y el gel de sílice se lavó con EtOAc. El filtrado se combinó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (SiO_2 , elución en gradiente: 0-3% de EtOAc en éter de petróleo) para dar la mezcla regio-isomérica de dos compuestos del título como un aceite amarillo (2,7 g, rendimiento de dos pasos: 54%), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso C. 6-Bromo-4-etilftalazin-1(2H)-ona. A la mezcla de 4-bromo-2-propionilbenzoato de etilo y 5-bromo-2-propionilbenzoato de etilo (2,4 g, 4,2 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (924 mg, 18 mmol, 98%). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con éter de petróleo. Se recogió el precipitado. Los precipitados recogidos se combinaron, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (320 mg, rendimiento: 24%). ESI-MS: masa calc. para $C_{10}H_9BrN_2O$, 252,0; m/z encontrada, 252,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,55 (s, 1H), 8,11-8,15 (m, 2H), 7,98 (dd, J=8,3, 1,7 Hz, 1H), 2,92 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,20 (t, J=7,4 Hz, 3H) ppm. El segundo producto 7-bromo-4-etilftalazin-1(2H)-ona puede obtenerse a partir de la purificación del

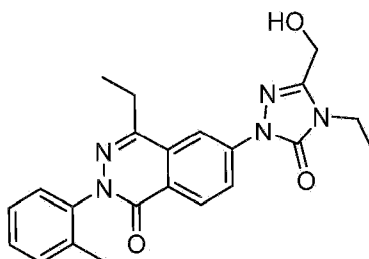
filtrado mediante cromatografía en columna ultrarrápida (20-75% de EtOAc en heptano), pero no se caracterizó.

Paso D. 6-Bromo-4-etil-2-(3-fluorofenil)ftalazin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-bromo-4-etilftalazin-1(2H)-ona (50 mg, 0,16 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió ácido 3-fluorofenilborónico (45 mg, 0,32 mmol), Et₃N (32 mg, 0,32 mmol) y Cu(OAc)₂ (29 mg, 0,16 mmol). La mezcla de la reacción se agitó bajo O₂ (15 Psi) a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución en gradiente: 0-5% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, rendimiento: 95%). ESI-MS: masa calc. para C₁₆H₁₂BrFN₂O, 346,0; m/z encontrada, 347,0 [M+H]⁺.

Paso E. 6-(3-(((terc-Butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-etil-2-(3-fluorofenil)ftalazin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-bromo-4-etil-2-(3-fluorofenil)ftalazin-1(2H)-ona (120 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (4 ml) se le añadió 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 2, 141 mg, 0,36 mmol), Cs₂CO₃ (177 mg, 0,54 mmol), CuI (29 mg, 0,15 mmol), KI (35 mg, 0,21 mmol) y trans-1,2-diaminociclohexano (21 mg, 0,18 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se calentó bajo nitrógeno a 110° C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución en gradiente: 0-14% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma incolora (130 mg, rendimiento: 66%). ESI-MS: masa calc. para C₃₇H₃₈FN₅Si, 647,3; m/z encontrada, 648,3 [M+H]⁺.

Paso F. 4-Etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)ftalazin-1(2H)-ona. A la solución de 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-etil-2-(3-fluorofenil)ftalazin-1(2H)-ona (20 mg, 0,03 mmol) en THF (2 ml) se le añadió Et₃N·3HF (74 mg, 0,46 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 60° C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Fase estacionaria: Boston Prime C18, 5 µm, 150x30 mm; Fase móvil: agua (hidróxido de amonio al 0,05%) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 45-75% de B en A durante 9 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como sólido amarillo (9 mg, rendimiento: 71%). ESI-MS: masa calc. para C₂₁H₂₀FN₅O₃, 409,2; m/z encontrada, 410,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,37-8,46 (m, 2H), 7,47-7,60 (m, 3H), 7,16-7,28 (m, 1H), 5,82 (br s, 1H), 4,52 (br d, J=3,91 Hz, 2H), 3,80 (q, J=6,85 Hz, 2H), 2,98 (q, J=7,42 Hz, 2H), 1,28 (q, J=7,42 Hz, 6H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -112,70 (br s, 1F) ppm.

Ejemplo 21: 4-Etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona



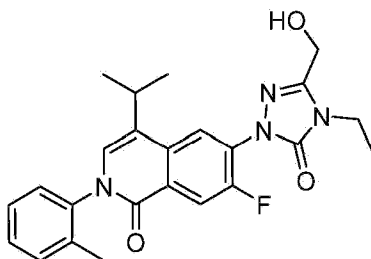
Paso A. 6-Bromo-4-etil-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-bromo-4-etilftalazin-1(2H)-ona (50 mg, 0,16 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió ácido 2-metilfenilborónico (43 mg, 0,32 mmol), Et₃N (32 mg, 0,32 mmol) y Cu(OAc)₂ (29 mg, 0,16 mmol). La mezcla de la reacción se agitó bajo O₂ (15 Psi) a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (17% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma amarilla (23 mg, rendimiento: 36%). ESI-MS: masa calc. para C₁₇H₁₅BrN₂O, 342,0; m/z encontrada, 343,0 [M+H]⁺.

Paso B. 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-etil-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-bromo-4-etil-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona (23 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (1,5 ml) se le añadió 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 2, 27 mg, 0,07 mmol), Cs₂CO₃ (33 mg, 0,1 mmol), CuI (5 mg, 0,03 mmol), KI (7 mg, 0,04 mmol) y trans-1,2-diaminociclohexano (4 mg, 0,03 mmol). La reacción se calentó bajo nitrógeno a 110° C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla corta de sílice y el gel de sílice se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (25% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (15 mg, rendimiento: 35%). ESI-MS: masa calc. para C₃₈H₄₁NO₃Si, 643,3; m/z encontrada, 644,3 [M+H]⁺.

Paso C. 4-Etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona. A la solución de 6-(3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-etil-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona (15 mg, 0,02 mmol) en THF (2 ml) se le añadió Et₃N·3HF (49 mg, 0,3 mmol). La mezcla de la reacción se

agitó a 60° C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Fase estacionaria: Xtimate C18, 5 µm, 150x25 mm; Fase móvil: agua (0,225% ácido fórmico) (A) -MeCN (B), elución en gradiente: 44-74% de B en A durante 7 min, caudal: 30 ml/min) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (7,3 mg, rendimiento: 89%). ESI-MS: masa calc. para C₂₂H₂₃N₅O₃, 405.2; m/z encontrada, 406.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.31-7.42 (m, 4H), 5.86 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.84 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.00 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.30-1.34 (m, 3H), 1.26-1.30 (m, 3H) ppm.

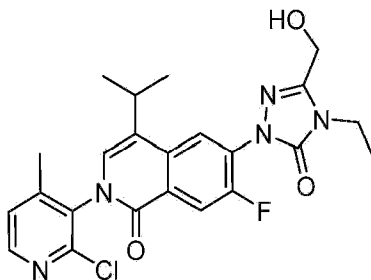
Ejemplo 22: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona



Paso A. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-3-hidroxi-4-isopropil-1-oxocroman-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 11, 56 g, 123 mmol) en AcOH (160 ml) se le añadió o-toluidina (14,8 g, 138 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 80° C durante 16 h. La mezcla se concentró y después se ajustó el "pH" a 7-8 con solución acuosa de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (160 ml x2). El extracto orgánico combinado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-20% de acetato de etilo en DCM) para dar el compuesto del título como aceite (32,5 g, rendimiento: 50%). MS (ESI): masa calc. para C₃₁H₃₁FN₄O₃, 526.2; m/z encontrada, 527.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J=10.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.44-7.27 (m, 9H), 6.84 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.89 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.23 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.31 (dd, J=6.8, 2.1 Hz, 6H) ppm

Paso B. 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona (26,5 g, 50,3 mmol) en DCM (230 ml) a -78° C se le añadió una solución DCM (1 M) de BCl₃ (290 ml, 290 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó a 15° C durante 0,5 h. La reacción se inactivó con MeOH (100 ml) a -78° C a -20° C La mezcla se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (110 ml x2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (30 ml x2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto bruto (27,5 g). El producto se trituró con metiletilcetona (82 ml) y heptano (290 ml) para dar un producto puro (17,5 g), que se recrystalizó en etanol y agua para dar el compuesto del título como un sólido blanco (16 g, rendimiento: 73%). MS (ESI): masa calc. para C₂₄H₂₅FN₄O₃, 436.2; m/z encontrada, 437.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J=11.2, 1H), 8.08 (d, J=6.8, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.69 (br s, 2H), 3.94 (q, J=7.11 Hz, 2H), 3.27 (td, J=13.66, 6.82 Hz, 1H), 2.32 (br s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.11 Hz, 3H), 1.32 (dd, J=6.82, 1.83 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo 23: 2-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



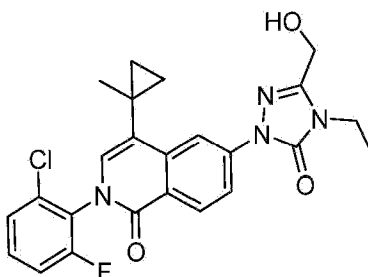
Paso A. 4-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-5-fluoro-2-(1-hidroxi-3-metilbut-1-en-2-il)benzamida. A una solución de 3-amino-2-cloro-4-metilpiridina (310 mg, 2,2 mmol) en DCM (4,0 ml) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió trimetilaluminio (0,82 ml, 2 M en tolueno, 1,6 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min, después se añadió una solución de DCM (1,0 ml) de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (producto intermedio 4, 238 mg,

0,5 mmol). La mezcla de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y después se calentó a 60° C y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó cuidadosamente añadiendo gota a gota MeOH seguido de agua. Los orgánicos se extrajeron con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material bruto se usó sin purificación adicional. LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{30}H_{31}ClFN_5O_4$, 579.2; m/z encontrada, 580.2 $[M+H]^+$.

Paso B. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-7-fluoro-4-isopropilisquinolin-1(2H)-ona. Se agitó a 90° C durante 48 h una mezcla de 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-5-fluoro-2-(1-hidroxi-3-metilbut-1-en-2-il)benzamida (316 mg, 0,54 mmol) en EtOH, después se enfrió a ta y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2 , 20-70% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título (155 mg, 51% en dos pasos). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{30}H_{29}ClFN_5O_3$, 561.2; m/z encontrada, 562.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.28-8.39 (m, 2H), 8.11 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 5H), 7.29 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.83-3.96 (m, 2H), 3.21-3.38 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.1 Hz, 6H) ppm.

Paso C. 2-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-7-fluoro-4-isopropilisquinolin-1(2H)-ona (100 mg, 0,18 mmol) en DCM a -78° C se le añadió tricloruro de boro (0,53 ml, 1 M DCM, 0,53 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h y después se añadieron 0,25 ml adicionales de tricloruro de boro. Después de agitar durante 1 h adicional, la reacción se inactivó cuidadosamente añadiendo gota a gota MeOH seguido de agua. Los orgánicos se extrajeron con DCM, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 60-100% de EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto del título con impurezas menores (72 mg, rendimiento: 86%). El producto impuro se purificó de nuevo por HPLC RP (Isco AcuuPrep, 30x100 mm C18, 10-70% de ACN/10 mM NH_4OH en agua). El compuesto puro del título se obtuvo como un sólido blanco (36,5 mg, 43% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{23}H_{23}ClFN_5O_3$, 471.2; m/z encontrada, 472.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.24-8.44 (m, 2H), 8.11 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.72 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.95 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.19-3.36 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (t, J=6.4 Hz, 1H), 1.45 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.33 (app. t, J=6.8 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo 24: 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona.

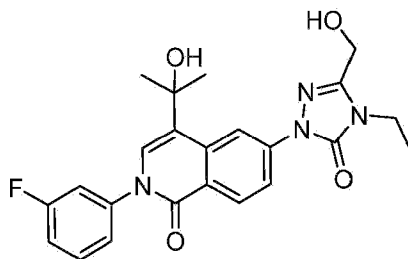


Paso A. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de diyodometano (373 mg, 0,14 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) a 0° C se le añadió una solución de tolueno (15%) de dietilzinc (918 mg, 1,1 mmol). La mezcla se calentó a 0° C bajo nitrógeno durante 15 min, después se añadió una suspensión de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona (38 mg, 0,6 mmol) en tolueno (20 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 0,5 h, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml) y acetato de etilo (EtOAc) (50 ml) secuencialmente. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (SiO_2 , 50-100% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título y el 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona como mezcla, que no se purificó más y se usó directamente en el paso siguiente: un sólido blanco (relación ~1:4, 15 mg, rendimiento del 38%).

Paso B. 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona. La mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona y 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona (~1:4, 15 mg, 0,03 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla de la reacción se transfirió a un tubo sellado y se calentó a 80° C durante 17 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 50-100% de acetato de etilo en heptano), y después se purificó de nuevo por HPLC preparativa (columna C18, 20-80% de gradiente de MeCN en agua) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1 mg, 11% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₄H₂₂ClFN₄O₃, 468.1; m/z encontrada, 469.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (d, J=2.08 Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=2.08, 8.80 Hz, 1H), 7.33-7.48 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.71 (d, J=6.61 Hz, 2H), 3.84-4.02 (m, 2H), 2.41 (t, J=6.61 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.34 Hz, 3H), 0.78-0.88 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 25: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Paso A. 4-Acetil-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (100 mg, 0,19 mmol) en THF/H₂O (v/v, 4:1, 5 ml) se le añadió NaIO₄ (121 mg, 0,57 mmol) y K₂OsO₄·2H₂O (3,5 mg, 0,01 mmol) bajo nitrógeno a 0° C. La suspensión marrón pálida resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó con agua, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró. El sólido se recogió y se secó al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (fase estacionaria: Phenomenex Gemini-NX, 5 µm, 150x30 mm; Fase móvil: agua (0,05% de HCl) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 40-70% de B en A durante 8 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como sólido blanquecino (20 mg, rendimiento: 23%). ESI-MS: masa calc. para C₂₃H₂₂N₄O₄, 418.2; m/z encontrada, 419.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (br d, J=5.6 Hz, 1H), 9.48 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.17-8.23 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 4H), 7.29-7.36 (m, 1H), 4.62 (d, J=3.9 Hz, 4H), 3.77 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm.

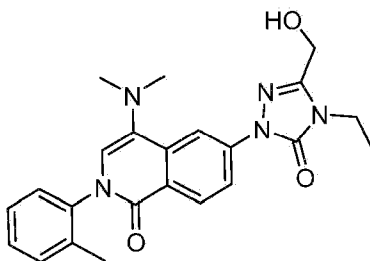
Paso B. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(2-hidroxiopropano-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución en agitación de 4-acetil-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona (20 mg, 0,043 mmol) a 0° C se le añadió una solución de éter dietílico (3 M) de bromuro de metilmagnesio (21 µl, 0,06 mmol) en THF (0,2 ml) gota a gota. La suspensión amarillenta resultante se agitó a 0° C durante 3 h, después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla se vertió lentamente en solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución en gradiente: 1-4% de MeOH en DCM) para dar el título como un sólido blanco (10 mg, rendimiento: 50%). ESI-MS: masa calc. para C₂₄H₂₆N₄O₄, 434.2; m/z encontrada, 435.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.26-7.45 (m, 5H), 7.10 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.61 (s, 4H), 3.77 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.23-1.27 (m, 3H) ppm.

Paso C. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (100 mg, 0,23 mmol), Et₃N (64 µl, 0,46 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (64,4 mg, 0,46 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió polvo de 4Å MS (0,1 g) y Cu(OAc)₂ (41,8 mg, 0,23 mmol). La mezcla de la reacción se agitó bajo O₂ a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®. La almohadilla se lavó con EtOAc, y el filtrado combinado se lavó con H₂O. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución en gradiente: 1-5% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (40 mg, rendimiento: 25%). ESI-MS: masa calc. para C₃₀H₂₉FN₄O₄, 528.2; m/z encontrada, 529.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.83-8.05 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 5H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.89 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.38 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -111.17 (s, 1F) ppm.

Paso D. 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (40 mg, 0,057 mmol) en DCM (2 ml) a -78° C se le añadió BCl₃ (solución 1 M en tolueno, 283 µl, 0,28 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó a -78° C durante 1 h. La mezcla se inactivó con MeOH (1 ml) a -78° C y se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (fase estacionaria: Waters Xbridge Prep OBD

C18, 10 μ m, 150x40 mm; Fase móvil: H₂O (10 mM NH₄HCO₃) (A) -MeCN (B), elución en gradiente: 0-70% de B en A durante 25 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, rendimiento: 40%). ESI-MS: masa calc. para C₂₃H₂₃FN₄O₄, 438.2; m/z encontrada, 439.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.47 (dt, J=9.9, 2.2 Hz, 1H), 7.29-7.39 (m, 3H), 5.83 (t, J=5.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.52 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.82 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 26: 4-(Dimetilamino)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona



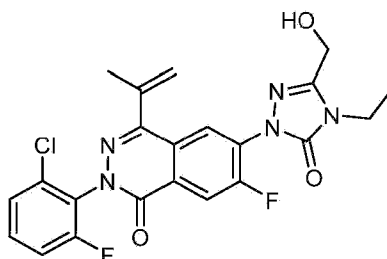
Paso A. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-bromoisoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona (2 g, 3,9 mmol) en MeCN (20 ml) se le añadió NBS (842 mg, 4,7 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El precipitado recogido se lavó con DCM para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (980 mg, rendimiento: 55%). ESI-MS: masa calc. para C₂₁H₁₉BrN₄O₃, 454.1; m/z encontrada, 455.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.59 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.37-7.62 (m, 5H), 4.64 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.78 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm.

Paso B. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(dimetilamino)isoquinolin-1(2H)-ona. A un matraz cargado con 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-bromoisoquinolin-1(2H)-ona (930 mg, 2 mmol) se le añadió dimetilamina (solución acuosa al 40%, 5 ml). La mezcla de la reacción se calentó en un autoclave de 30 ml a 110° C durante 4 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con DCM. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (SiO₂, elución en gradiente: 0-1% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (161 mg, rendimiento: 18%). ESI-MS: masa calc. para C₂₃H₂₅N₅O₃, 419.2; m/z encontrada, 420.2 [M+H]⁺.

Paso C. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(dimetilamino)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(dimetilamino)isoquinolin-1(2H)-ona (160 mg, 0,36 mmol) se le añadió ácido 2-metilfenilborónico (97 mg, 0,71 mmol) en DCM (9 ml), 36 mmol, Et₃N (72 mg, 0,71 mmol), ácido 2-metilfenilborónico (97 mg, 0,71 mmol) en DCM (9 ml) se le añadió polvo de 4 Å MS (300 mg) y Cu(OAc)₂ (64 mg, 0,36 mmol). La mezcla de la reacción se agitó bajo O₂ a 30° C durante 2 días. Después se añadió H₂O, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución en gradiente: 0-100% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (31 mg, rendimiento: 14%). ESI-MS: masa calc. para C₃₀H₃₁N₅O₃, 509.2; m/z encontrada, 510.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.33-7.43 (m, 9H), 6.68 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.89 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.36-1.41 (m, 3H) ppm.

Paso D. 4-(Dimetilamino)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(dimetilamino)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona (31 mg, 0,05 mmol) en DCM (2 ml) a -78° C bajo nitrógeno se le añadió BCl₃ (solución 1M en tolueno, 254 μ l, 0,25 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a -78° C durante 1 h. A continuación, la reacción se inactivó con MeOH (1 ml) a -78° C, y la mezcla se agitó a -78° C durante 0,5 h. Después se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (fase estacionaria: Waters Xbridge Prep OBD C18, 10 μ m, 150x40 mm; Fase móvil: H₂O (10 mM NH₄HCO₃) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 0-60% de B en A durante 30 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (13 mg, rendimiento: 53%). ESI-MS: masa calc. para C₂₃H₂₅N₅O₃, 419.2; m/z encontrada, 420.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.29-7.44 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 5.83 (br t, J=5.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.82 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 27: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-

1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona

Paso A. 2-((2-cloro-6-fluorofenil)amino)-5,6-difluoroisindolina-1,3-diona. Una mezcla de la reacción de anhídrido 4,5-difluorftálico (1,83 g, 9,94 mmol) y clorhidrato de (2-cloro-6-fluorofenil)hidrazina (2,40 g, 12,2 mmol) en AcOH (45 ml) se calentó a 125° C durante 1,5 h, y después se concentró a ~15 ml. La mezcla transparente se vertió en 50 ml de agua. El sólido blanquecino formado se filtró y después se agitó en solución acuosa de NaHCO₃ durante un tiempo, se filtró de nuevo, se lavó con agua y se secó al vacío durante la noche para dar el compuesto del título (2,93 g, 90%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₁₄H₆ClF₃N₂O₂, 326,0; m/z encontrada, 327,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.48 (d, J=2.9 Hz, 1H) ppm.

Paso B. 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6,7-difluoro-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona. A una suspensión de 2-((2-cloro-6-fluorofenil)amino)-5,6-difluoroisindolina-1,3-diona (1,51 g, 4,62 mmol) en EtOH (28 ml) se le añadió una solución de EtONa en EtOH (21%, 2,6 ml, 6,96 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, se añadieron unas pocas gotas de agua seguido de la adición de 3,8 ml de HCl 2N para ajustar el "pH" a ~4. Después de la eliminación del solvente al vacío, se añadió DCM y agua al residuo. Tras filtrar el sólido blanco, se separó el filtrado y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de carga sólida (SiO₂, 0-60% de EtOAc en heptanos) para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (250 mg, 17%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₁₄H₆ClF₃N₂O₂, 326,0; m/z encontrada, 327,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (br s, 1H), 8.23 (dd, J=7.6, 9.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.3, 9.3 Hz, 1H), 7.47 (dt, J=5.9, 8.3 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.23 (dt, J=1.5, 8.6 Hz, 1H) ppm.

Paso C. Trifluorometanosulfonato de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-6,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilo. A una mezcla de 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6,7-difluoro-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona (377 mg, 1,15 mmol) en DCM (35 ml) a 4° C se le añadió Tf₂O (0,30 ml, 1,83 mmol) seguido de la adición de Et₃N (0,42 ml, 3,03 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 h y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 0-50% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo espeso (460 mg, 87%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₁₅H₅ClF₆N₂O₄S, 458,0; m/z encontrada, 459,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (dd, J=7.3, 9.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=6.8, 9.3 Hz, 1H), 7.47 (dt, J=5.9, 8.3 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.22 (dt, J=1.0, 8.6 Hz, 1H) ppm.

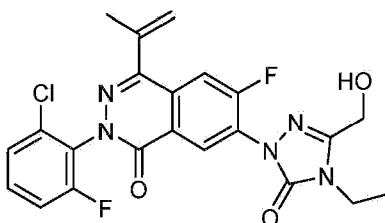
Paso D. 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6,7-difluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona. A una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-6,7-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-ilo (141 mg, 0,310 mmol), éster de pinacol de ácido isopropenilborónico (78 mg, 0,46 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(ii) (25 mg, 0,036 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió una solución acuosa de K₂CO₃ (2 M, 0,30 ml, 0,60 mmol). La mezcla de la reacción se purgó con argón durante 5 min y después se calentó a 85° C durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 0-50% de EtOAc en heptanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (101 mg, 94%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₁₇H₁₀ClF₃N₂O, 350,0; m/z encontrada, 351,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (dd, J=7.6, 10,0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=7.3, 10,8 Hz, 1H), 7.47-7.32 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 1H), 5.67-5.58 (m, 1H), 5.34 (t, J=1,0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H) ppm.

Paso E. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona y 7-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazina-1(2H)-ona. Se calentó a 85° C durante 4 h una mezcla de la reacción de 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6,7-difluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (56 mg, 0,16 mmol), 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (51 mg, 0,22 mmol) y K₂CO₃ (45 mg, 0,33 mmol) en DMF (2 ml) y después se enfrió a ta y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 0-50% de EtOAc en heptanos) para dar los dos compuestos del título (58 mg, 64%) y (19 mg, 21%), respectivamente. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₉H₂₄ClF₂N₅O₃, 563,2; m/z encontrada, 564,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.32 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7.44-7.31 (m, 7H), 7.23-7.16 (m, 1H), 5.67-5.60 (m, 1H), 5.41

(t, J=1.0 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.88 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.21 (t, J=1.2 Hz, 3H), 1.38 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm. 7-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazina-1(2H)-ona: LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{29}H_{24}ClF_2N_5O_3$, 563.2; m/z encontrada, 564.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 8.72 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.46-7.29 (m, 7H), 7.23-7.12 (m, 1H), 5.67-5.60 (m, 1H), 5.37 (t, J=1.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.87 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm.

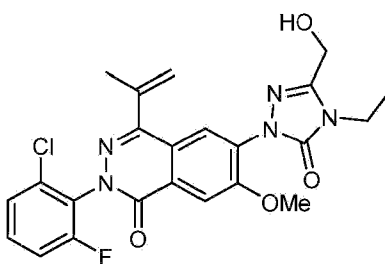
Paso F: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona. Se calentó a 70° C durante 8 h una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona y 7-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (40 mg, 0.071 mmol) en TFA (0,3 ml), se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo en 0,5 ml de MeOH y 0,5 ml de THF se trató con 0,15 ml de NaOH 3M durante 1,5 h. Después de la concentración, el residuo se purificó por RP-HPLC (Gemini C18 110A, 5 μ M 100x30 mm, 20-100% de CH_3CN en agua con 10 mM NH_4OH , 60 ml/min) para proporcionar uno de los dos productos como el compuesto del título (15 mg, 45%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{22}H_{16}ClF_2N_5O_3$, 473.1; m/z encontrada, 474.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39-8.27 (m, 2H), 7.50-7.28 (m, 2H), 7.20 (t, J=8.5 Hz, 1H), 5.70-5.56 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.67 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.93 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.71-2.55 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 28: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona



En la preparación de 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (Ejemplo 27, paso F), el compuesto del título se obtuvo como segundo producto (3 mg). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{22}H_{16}ClF_2N_5O_3$, 473.1; m/z encontrada, 474.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.46-7.28 (m, 2H), 7.25-7.13 (m, 1H), 5.68-5.55 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.91 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.37 (br s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 29: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona

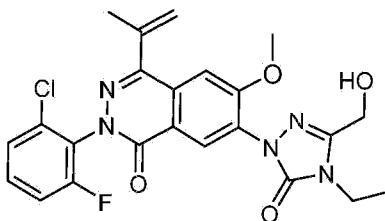


Paso A: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona y 2,2,2-trifluoroacetato de (1-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1,2-dihidroftalazin-6-il)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metilo. Una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (25 mg, 0,044 mmol) en TFA (0.3 ml) se calentó a 70° C durante 8 h, se enfrió a ta y se concentró para dar los compuestos del título en bruto, que se usaron directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso B: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona. Una solución de 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona y 2,2,2-trifluoroacetato de (1-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1,2-dihidroftalazin-6-il)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metilo (bruto del paso A) en 0.5 ml de MeOH y 0,5 ml de THF se trató con 0,10 ml de NaOH 3 M durante 1,5 h. Después de la concentración, el residuo se purificó por RP-HPLC (Gemini C18 110A, 5 μ M 100x30 mm, 20-100% de CH_3CN en agua con 10 mM NH_4OH , 60 ml/min) para dar el compuesto del título (6,7 mg, 31%). LCMS (ES-API): masa calc. para

$C_{23}H_{21}ClFN_5O_4$, 485.1; m/z encontrada, 486.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 7.45-7.33 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.67 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.32 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm.

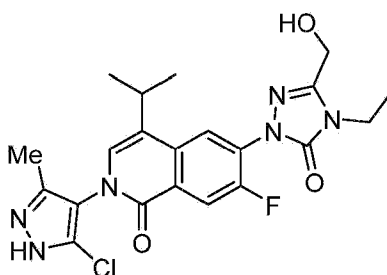
Ejemplo 30: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona



Paso A: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona y 2,2,2-trifluoroacetato de (1-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-fluoro-4-oxo-1-(prop-1-en-2-il)-3,4-dihidroftalazin-6-il)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metilo. Una solución de 7-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (12 mg, 0,021 mmol) en TFA (0,3 ml) se calentó a 70° C durante 8 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar los compuestos del título en bruto, que se usaron en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso B: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona. Una solución de 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona y 2,2,2-trifluoroacetato de (1-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-fluoro-4-oxo-1-(prop-1-en-2-il)-3,4-dihidroftalazin-6-il)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metilo (bruto del paso A) en 0,5 ml de MeOH y 0,5 ml de THF se trató con 0,10 ml de NaOH 3 M durante 1,5 h. Después de la concentración, el residuo se purificó por RP-HPLC (Gemini C18 110A, 5 uM 100x30 mm, 20-100% de CH_3CN en agua con 10 mM NH_4OH , 60 ml/min) para dar el compuesto del título (3 mg, 29%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{23}H_{21}ClFN_5O_4$, 485.1; m/z encontrada, 486.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 1H), 5.64-5.60 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.66 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (br s, 1H), 1.46-1.38 (m, 3H) ppm.

Ejemplo 31: 2-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisquinolin-1(2H)-ona

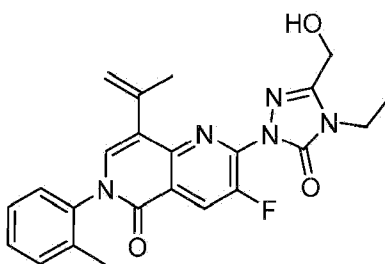


Paso A: 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-4-isopropilisquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol (260 mg, 2,0 mmol) en DCM (3,0 ml) a 0° C bajo una atmósfera de N_2 se le añadió AlMe₃ (0,74 ml, 2 M en tolueno, 1,5 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min y después se añadió 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4, 216 mg, 0,5 mmol) en DCM (1,5 ml). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y después se calentó a 60° C durante la noche. La reacción se enfrió a 0° C y se inactivó cuidadosamente añadiendo gota a gota MeOH seguido de agua. Los orgánicos se extrajeron con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla bruta se disolvió en AcOH (1,0 ml) y se calentó a 90° C durante 24 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con K_2CO_3 . Los orgánicos se extrajeron con EtOAc (3x), se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 50-70% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (183 mg, 67% de rendimiento en dos pasos). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{28}H_{28}ClFN_6O_3$, 550.2; m/z encontrada, 551.3 $[M+H]^+$.

Paso B: 2-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-

triazol-1-il)-2-(5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona (180 mg, 0.33 mmol) en DCM (3,3 ml) a -78° C se le añadió BCl₃ (0,98 ml, 1 M en DCM, 0,98 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y se inactivó añadiendo gota a gota MeOH seguido de agua. La mezcla se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de separación. Los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El aceite bruto se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 60-80% EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título (147 mg) con impurezas menores como un aceite incoloro. El material se purificó de nuevo por HPLC RP (Isco Acucore, 30-100 mm Gemini C18, 20-40% de ACN/10 mM NH₄OH en agua) seguido de cromatografía en columna adicional (SiO₂, 60-80% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, rendimiento 11%) como un sólido blanco. LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₁H₂₂ClFN₆O₃, 460.1; m/z encontrada, 461.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.81-9.99 (m, 1H), 8.32 (d, J=11.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.71 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.03-2.16 (m, 1H), 1.45 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.33 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 32: 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



Paso A. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo. Se agitó 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de metilo (7,48 g, 33,4 mmol), 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (7,945 g, 34,1 mmol), K₂CO₃ (6,92 g, 50,1 mmol) en DMSO (160 ml) a 80° C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y se transfirió a un embudo de decantación. Los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 20-50% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (26,6 g, 90% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₁₉H₁₈ClFN₄O₄, 420.1; m/z encontrada, 421.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.28-7.50 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm.

Paso B. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((trimetilsilil)etil)nicotinato de metilo. Se añadió 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (1,8 g, 4,2 mmol), trimetilsililacetileno (2,94 ml, 0,709 g/ml, 21,2 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (298 mg, 0,43 mmol), CuI (121 mg, 0,64 mmol), TEA (1,18 ml, 0,728 g/ml, 8,5 mmol) y MeCN (4 ml) a un vial de microondas. La mezcla se agitó a 100° C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre Celite® y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 10-60% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite pegajoso oscuro (1,65 g, 80% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₄H₂₇FN₄O₄Si, 482.2; m/z encontrada, 483.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.29-7.50 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.32 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.27 (s, 9H) ppm.

Paso C. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-etinil-5-fluoronicotinato de metilo. A una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((trimetilsilil)etil)nicotinato de metilo (6,6 g, 13,7 mmol) en THF (110 ml) se le añadió TBAF (15,0 ml, 1 M en THF, 15,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se diluyó con agua y EtOAc. Los orgánicos se extrajeron con EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 20-60% de EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color tostado (5,6 g, rendimiento cuantitativo). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₁H₁₉FN₄O₄, 410.1; m/z encontrada, 411.1 [M+H]⁺.

Paso D. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-5H-pirano[4,3-b]piridin-5-ona. En un vial con barra agitadora se añadió 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-etinil-5-fluoronicotinato de metilo (1,58 g, 3,85 mmol) y AuCl₃ (117 mg, 0,39 mmol). Se evacuó el vial y se volvió a llenar con nitrógeno, después se añadieron agua (139 µl, 7,71 mmol) y MeCN (40 ml). La mezcla se calentó a 50° C durante 1,5 h, se filtró sobre una almohadilla de Celite® y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 40-70% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite pegajoso (1,2 g, 78% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₀H₁₇FN₄O₄, 396.1; m/z

encontrada, 397.2 [M+H]⁺.

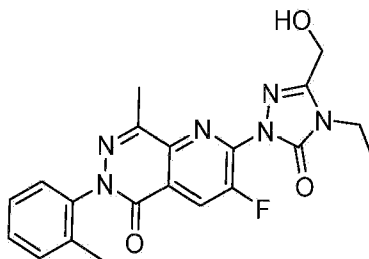
Paso E. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de o-toluidina (1,2 ml, 1,008 g/ml, 11,1 mmol) en DCM (27,0 ml) a 0° C se le añadió AlMe₃ (4,2 ml, 2 M en tolueno, 8,3 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min y después se añadió 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-5H-pirano[4,3-b]piridin-5-ona (1,1 g, 2,8 mmol) en una solución de DCM (5,0 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó cuidadosamente añadiendo gota a gota MeOH, se diluyó con agua y DCM y se transfirió a un embudo de decantación. Se añadió HCl diluido (0,5 N). Los orgánicos se extrajeron con DCM (3x), se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se disolvió en AcOH (6,0 ml) y se agitó a 90° C durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla se neutralizó con K₂CO₃ y después se extrajeron los orgánicos con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 30-70% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título (710 mg, 53% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₇H₂₄FN₅O₃, 485.2; m/z encontrada, 486.1 [M+H]⁺.

Paso F. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-8-bromo-3-fluoro-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. Se agitaron a temperatura ambiente 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (111 mg, 0,23 mmol) y NBS (49 mg, 0,27 mmol) en DMF (1,7 ml) durante 3 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 20-40% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (107 mg, 83% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₇H₂₃BrFN₅O₃, 563.1; m/z encontrada, 564.0 [M+H]⁺.

Paso G. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. Se agitaron a 100° C durante 3 horas 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-8-bromo-3-fluoro-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (105 mg, 0,186 mmol), éster de pinacol del ácido isopropenilborónico (105 µl, 0,894 g/ml, 0,56 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (13 mg, 0,02 mmol), Cs₂CO₃ (121 mg, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano (3,7 ml) y agua (1,9 ml). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. Los orgánicos se extrajeron con EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 20-40% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (91 mg, 93% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₃₀H₂₈FN₅O₃, 525.2; m/z encontrada, 526.2 [M+H]⁺.

Paso H. 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (90 mg, 0,17 mmol) en DCM (1,0 ml) a -78° C se le añadió BCl₃ (0,51 ml, 1 M en DCM, 0,51 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y se inactivó con MeOH y agua. Los orgánicos se extrajeron con DCM, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 50-80% de EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (41 mg, 55% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₃H₂₂FN₅O₃, 435.2; m/z encontrada, 436.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.28-7.44 (m, 5H), 5.40 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.70 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.92 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 33: 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-metil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



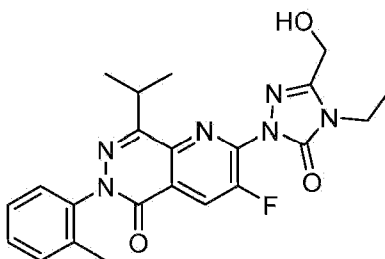
Paso A. 2-acetil-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoronicotinato de isopropilo. Se añadieron 6-(3-((benzilo)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinato de isopropilo (Producto intermedio 10, 564 mg, 1,26 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (88 mg, 0,13 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (0,64 ml, 1,069 g/ml, 1,9 mmol) y tolueno (5,6 ml) a un vial de microondas. La mezcla se roció con argón, luego se selló y se calentó a 100° C durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. Los orgánicos se extrajeron con EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se disolvió en acetona (2 ml) y HCl (3 N, 2 ml) y se agitó enérgicamente durante 2 h. La mezcla se neutralizó con K₂CO₃ y se diluyó con agua y EtOAc. Los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2x). Las capas

combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso y después con salmuera. Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 30-50% de EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (614 mg, 99% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₃H₂₅FN₄O, 456.2; m/z encontrada, 457.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.29-7.47 (m, 5H), 5.27 (spt, J=6.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.32-1.42 (m, 9H) ppm.

Paso B. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-metil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. Se agitaron a 110° C durante la noche 2-acetil-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoronicotinato de isopropilo (107 mg, 0,23 mmol), clorhidrato de o-tolilhidrazina (74 mg, 0,47 mmol), K₂CO₃ (162 mg, 1,2 mmol) en tolueno (0,8 ml). La mezcla se filtró y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 20-40% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (92 mg, 78% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₇H₂₅FN₆O₃, 500.2; m/z encontrada, 501.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.30-7.51 (m, 9H), 4.65 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.89 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm.

Paso C. 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-metil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-metil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (92 mg, 0,18 mmol) en DCM (2,0 ml) a -78° C se le añadió BCl₃ (0,368 ml, 1 M en DCM, 0,37 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h a -78° C y se inactivó con agua. Los orgánicos se extrajeron con DCM, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 30-50% de EtOAc/heptano) seguido de repurificación por RP HPLC (Isco Acucore, columna C18 100x30 mm Gemini, 20-100% de ACN/10 mM NH₄OH en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (57 mg, 75% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₀H₁₉FN₆O₃, 410.2; m/z encontrada, 411.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.29-7.46 (m, 4H), 4.73 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.95 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.19 (m, 4H), 1.45 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 34: 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



Paso A. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-vinilnicotinato de isopropilo. Se añadieron 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinato de isopropilo (Producto intermedio 10, 7,64 g, 17,0 mmol), éster pinacolborónico (3,5 ml, 0,908 g/ml, 20,4 mmol), complejo con diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-dicloruro de paladio(II) (278 mg, 0,34 mmol), Na₂CO₃ (7,22 g, 68,1 mmol), 1,4-dioxano (15 ml) y agua (15 ml) aun recipiente a presión. La mezcla se roció con Ar, se calentó a 100° C y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. Los orgánicos se extrajeron (3x) con EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 20-40% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite oscuro (7,68 g, cuantitativo). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₃H₂₅FN₄O₄, 440.2; m/z encontrada, 441.1.

Paso B. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-formilnicotinato de isopropilo. Se agitó 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-vinilnicotinato de isopropilo (2,4 g, 5,5 mmol), periodato sódico (2,4 g, 11,0 mmol), dihidrato osmato(VI) de potasio (203 mg, 0,55 mmol) en dioxano (40 ml) y agua (40 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y se transfirió a un embudo separador. Los orgánicos se extrajeron con EtOAc, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 40-100% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (887 mg, 36% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₂H₂₃FN₄O₅, 442.2 m/z encontrada, 443.1.

Paso C. Mezcla de 6-(3-((benzoiloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-(1-hidroximetilpropil)nicotinato de isopropilo y 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-7-isopropilfuro[3,4-b]piridin-5(7H)-ona. A una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-formilnicotinato de isopropilo (300 mg, 0,68 mmol) en THF (6,4 ml) a -78° C se le añadió bromuro de

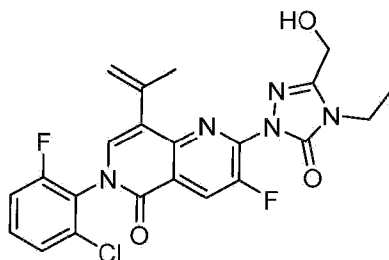
isopropilmagnesio (0,99 ml, 0,75 M en THF, 0,75 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 h a la misma temperatura y después se calentó lentamente a 0° C. La mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado acuso. Los orgánicos se extrajeron con EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-50% de EtOAc/heptano) proporcionó una mezcla de los compuestos del título (80 mg) como un sólido blanco.

Paso D. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-isobutirilnicotinato de isopropilo. A una solución de una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropil)nicotinato de isopropilo y 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-7-isopropilfuro[3,4-b]piridin-5(7H)-ona (78 mg) en DCM (2,0 ml) se le añadió DMP (75 mg, 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM, se filtró sobre Celite® y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 10-40% de EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto del título (57 mg, 73% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₅H₂₉FN₄O, 484.2; m/z encontrada, 485.3 [M+H]⁺.

Paso E. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. Se agitó a 110° C durante la noche 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-isobutirilnicotinato de isopropilo (97 mg, 0,2 mmol), clorhidrato de o-tolilhidrazina (63,5 mg, 0,4 mmol) y K₂CO₃ (138 mg, 1,0 mmol) en tolueno (0,68 ml). La mezcla se filtró y se concentró. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 20-40% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 44% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₉H₂₉FN₆O₃, 528.2; m/z encontrada, 529.2 [M+H]⁺.

Paso F. 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (58 mg, 0,11 mmol) en DCM (2,0 ml) a -78° C se le añadió gota a gota BCl₃ (0,33 ml, 1 M en DCM, 0,33 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h y se inactivó con MeOH seguido de agua. Los orgánicos se extrajeron con DCM, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por HPLC RP (Isco Acucore, columna C18 Gemini 30x100, 10-100% de ACN/10 mM NH₄OH en agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (27 mg, 56% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₂H₂₃FN₆O₃, 438.2; m/z encontrada, 439.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 4H), 4.73 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.80-4.01 (m, 3H), 2.13-2.22 (m, 4H), 1.45 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.35 (d, J=6.8 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo 35: 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



Paso A. 6-(3-((benzoiloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etoxivinil)-5-fluoronicotinato de isopropilo. Se añadieron 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinato de isopropilo (Producto intermedio 10, 1,37 g, 3,1 mmol), éster de pinacol del ácido 1-etoxieteno-2-borónico (725 mg, 3,7 mmol), complejo con diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) (187 mg, 0,23 mmol), Na₂CO₃ (1,3 g, 12,2 mmol), 1,4-dioxano (5,5 ml) y agua (5,5 ml) a un recipiente de microondas. La mezcla se roció con Ar, se calentó a 100° C y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. Los orgánicos se extrajeron (3x) con EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 20-50% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo anaranjado (1,58 g, cuantitativo). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₅H₂₉FN₄O, 484.2; m/z encontrada, 485.3 [M+H]⁺.

Paso B. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-fluoro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de 2-cloro-6-fluoroanilina (676 mg, 4,6 mmol) en DCM (3,0 ml) a 0° C se le añadió AlMe₃ (3,1 ml, 2 M en tolueno, 6,2 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se añadió una solución de isopropil-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etoxivinil)-5-fluoronicotinato (730 mg, 1,5 mmol) en DCM (3,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se calentó a 50° C y se agitó durante 6 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó añadiendo cuidadosamente MeOH. Se añadió HCl diluido para solubilizar los sólidos y los orgánicos se extrajeron con DCM, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se disolvió en AcOH (4,0 ml) y se calentó

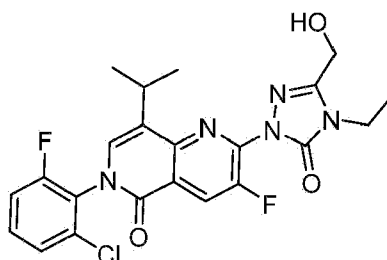
a 90° C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 40-70% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo/naranja (675 mg, 86% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₆H₂₀ClF₂N₅O₃, 523.1; m/z encontrada, 524.1 [M+H]⁺.

Paso C. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-8-bromo-6-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-fluoro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-fluoro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (675 mg, 1,3 mmol) en DMF (9,3 ml) se le añadió NBS (275 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc y agua. Los orgánicos se extrajeron con EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 20-50% de EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color tostado (443 mg, 57% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₆H₁₉BrClF₂N₅O₃, 601.0; m/z encontrada, 602.1 [M+H]⁺.

Paso D. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. Se rociaron con Ar 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-8-bromo-6-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-fluoro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (178 mg, 0,3 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,17 ml, 0,894 g/ml, 0,89 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21 mg, 0,03 mmol), Cs₂CO₃ (192 mg, 0,59 mmol) en 1,4-dioxano (4,1 ml) y agua (1,7 ml) y se agitaron a 100° C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. Los orgánicos se extrajeron con EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 20-40% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite (149 mg, 90% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₉H₂₄ClF₂N₅O₃, 563.2; m/z encontrada, 564.2 [M+H]⁺.

Paso E. 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (64 mg, 0,11 mmol) en DCM (2,0 ml) a -78° C se le añadió BCl₃ (0,57 ml, 1 M en DCM, 0,57 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h y se inactivó cuidadosamente añadiendo gota a gota MeOH seguido de agua. Los orgánicos se extrajeron con DCM, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, 40-70% de EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto del título con impurezas menores. El producto se purificó de nuevo por HPLC RP (Isco AcuuPrep, columna Gemini C18 de 30x100 mm, 20-70% de ACN/agua (10 mM NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (22 mg, 41% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₂H₁₈ClF₂N₅O₃, 473.1; m/z encontrada, 474.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.36-7.50 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.69 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 3.92 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18-2.28 (m, 1H), 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 36. 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona

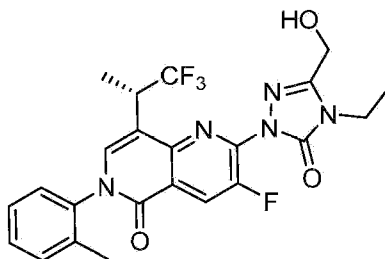


Paso A. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (65 mg, 0,12 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadió Rh(PPh₃)₃Cl (32 mg, 0,0346 mmol). Se burbujó H₂ a través de la mezcla durante 5 minutos y después se dejó agitar durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 20-50% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 84% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₉H₂₆ClF₂N₅O₃, 565.2; m/z encontrada, 566.2 [M+H]⁺.

Paso B. 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (55 mg, 0,1 mmol) en DCM (1,1 ml) a -78° C se

le añadió gota a gota BCl_3 (0,34 ml, 1 M en DCM, 0,34 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y se inactivó añadiendo MeOH seguido de agua. Los orgánicos se extrajeron con DCM, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC de fase inversa (10-100% de MeCN/10 mM NH_4OH en agua, columna Gemini C18 5 μM C18 100 Å 100x30 mm) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco después de la liofilización (30 mg, 65% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3$, 475.1; m/z encontrada, 476.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.55-7.35 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.70 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.74-3.55 (m, 1H), 2.39 (t, J=6.4 Hz, 1H), 1.44 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.32 (dd, J=3.2, 6.6 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo 37. (S)-2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona

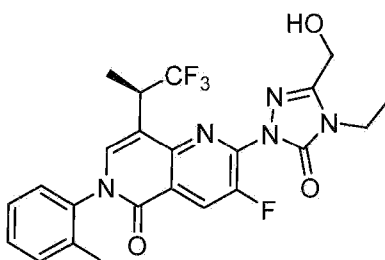


Paso A. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(3,3,3-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. Se agitaron a 100° C durante 3 h 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-8-bromo-3-fluoro-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0,18 mmol) (Ejemplo 32, Paso F), éster de hexilenglicol del ácido 1-(trifluorometil)vinilborónico (118 mg, 0,53 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (12 mg, 0,018 mmol), Cs_2CO_3 (115 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (1,0 ml). Se añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6 mg), Cs_2CO_3 (60 mg) y éster de hexilenglicol de ácido 1-(trifluorometil)vinilborónico (50 mg) adicionales y la reacción continuó agitándose durante la noche a 100° C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. Los orgánicos se extrajeron con EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 0-40% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo anaranjado (97 mg, 95% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$, 579.2; m/z encontrada, 580.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso B. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(3,3,3-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (97 mg, 0,17 mmol) en THF (4,4 ml) se le añadió $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ (46 mg, 0,05 mmol). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos y después se dejó agitar durante la noche. La mezcla se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 20-50% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo/naranja (63 mg, 65% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$, 581.2; m/z encontrada, 582.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

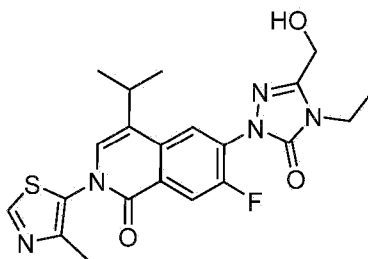
Paso C. (S)-2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (62 mg, 0,11 mmol) en DCM (1,0 ml) a -78° C se le añadió BCl_3 (0,43 ml, 1 M en DCM, 0,43 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h y se inactivó añadiendo MeOH seguido de agua. Los orgánicos se extrajeron con DCM, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 50% de EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto racémico (46 mg, 87% de rendimiento). Se realizó una purificación mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5 μm 250*21,2 mm, Fase móvil: 85% de CO_2 , 15% de iPrOH) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 29% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$, 491.2; m/z encontrada, 492.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.27-7.46 (m, 5H), 4.64-4.77 (m, 3H), 3.94 (q, J=6.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.41-1.52 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 38. (R)-2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



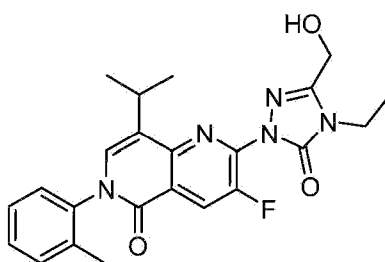
Se realizó una purificación de 2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (Ejemplo 37, Paso C) mediante SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5 μ m 250*21,2 mm, Fase móvil: 85% de CO₂, 15% de iPrOH) para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 36% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₃H₂₁F₄N₅O₃, 491.2; m/z encontrada, 492.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.27-7.46 (m, 5H), 4.64-4.77 (m, 3H), 3.94 (q, J=6.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.41-1.52 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 39. 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metiltiazol-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 4-metil-1,3-tiazol-5-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₁H₂₂FN₅O₃S, 443.1; m/z encontrada, 441.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.30 (d, J=11.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.71 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.18-3.34 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 3H), 1.45 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.33 (d, J=6.4 Hz, 6H) ppm.

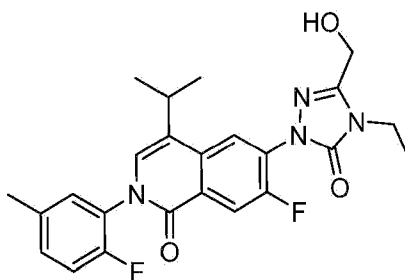
Ejemplo 40. 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



Paso A. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (130 mg, 0,25 mmol) en DCM (2,0 ml) a -78° C se le añadió BCl₃ (0,86 ml, 1 M en DCM, 0,86 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y se inactivó con MeOH seguido de agua. Los orgánicos se extrajeron con DCM, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC de fase inversa (Isco Acuuprep, columna Gemini C18 de 100x30 mm, 20-100% de ACN/10 mM NH₄OH) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (84 mg, 77% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₃₀H₃₀FN₅O₃, 527.2; m/z encontrada, 528.3 [M+H]⁺.

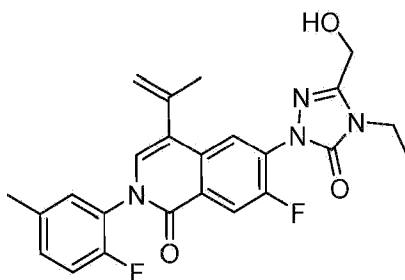
Paso B. 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (130 mg, 0,25 mmol) en DCM (2,0 ml) a -78° C se le añadió BCl₃ (0,86 ml, 1 M en DCM, 0,86 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y se inactivó con MeOH seguido de agua. Los orgánicos se extrajeron con DCM, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC de fase inversa (Isco Acuuprep, columna Gemini C18 de 100x30 mm, 20-100% de ACN/10 mM NH₄OH) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (84 mg, 77% de rendimiento). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₃H₂₄FN₅O₃, 437.2; m/z encontrada, 438.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.69 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.66 (spt, J=6.9 Hz, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.31 (dd, J=1.8, 6.9 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -125.65 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 41: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-fluoro-5-metilanilina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{24}F_2N_4O_3$, 454.2; m/z encontrada, 455.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07-8.16 (m, 2H), 7.40 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 5.82 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.81 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.23 (dt, $J=13.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.23-1.33 (m, 9H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.38 (s, 1F), -125.87 (s, 1F) ppm.

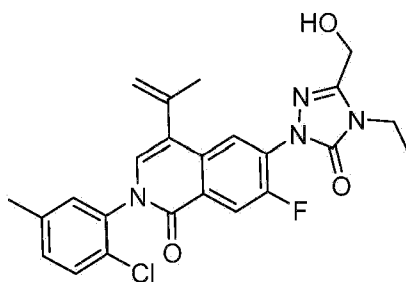
Ejemplo 42: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



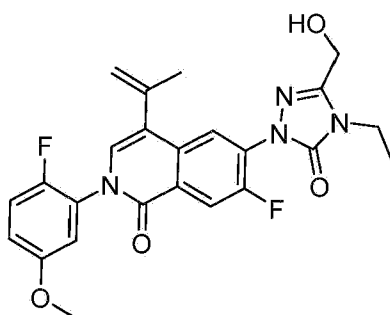
Paso A. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de 2-fluoro-5-metilanilina (115 mg, 0,92 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió AlMes (2 M, 0,34 ml, 0,68 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 16° C durante 0,5 h, después se añadió una solución de DCM (2 ml) de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3, 100 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl acuoso (1 N, 0,6 ml), y la mezcla se agitó durante 2 min, después se vertió en agua (15 ml), y se extrajo con DCM (15 mlx2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 mlx2), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (5 ml) y se agitó a 90° C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml x3), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo de 5/1 a 1/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (70 mg, rendimiento: 56%). ESI-MS: masa calc. para $C_{31}H_{28}F_2N_4O_3$, 542.2; m/z encontrada, 543.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 5H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.35-5.37 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.89 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.38 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.06 (s, 1F), -125.51 (s, 1F) ppm.

Paso B. 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (70 mg, 0,12 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió BCl_3 (1 M, 0,6 ml, 0,6 mmol) a -78° C. La reacción se agitó a -78° C durante 1 h. La mezcla se inactivó con MeOH (1,5 ml) a -78° C. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera (30 mlx2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Fase estacionaria: Boston Prime C18, 5 μm , 150x30 mm; Fase móvil: agua (0,04% de $NH_3 \cdot H_2O$ +10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 45-75% de B en A durante 8 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (30 mg, rendimiento: 55%). ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{22}F_2N_4O_3$, 452.2; m/z encontrada, 453.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.15 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 5.82 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.50 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.81 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -119.50 (s, 1F), -125.79 (s, 1F) ppm.

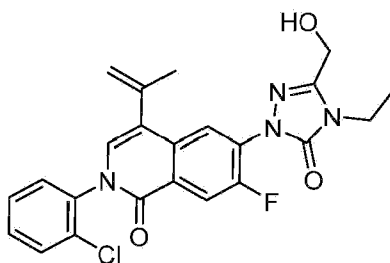
Ejemplo 43: 2-(2-Cloro-5-metilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-

en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 2-cloro-5-metilanilina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{22}ClFN_4O_3$, 468.1; m/z encontrada, 469.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.68 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.93 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.36-2.41 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -120.23 (s, 1F) ppm.

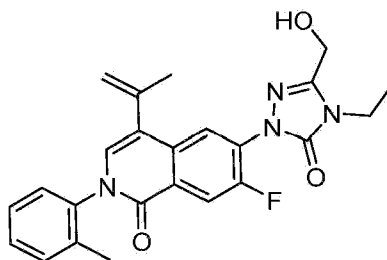
Ejemplo 44: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 2-fluoro-5-metoxianilina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{22}F_2N_4O_4$, 468.2; m/z encontrada, 469.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 3H), 5.36 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.67 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.92 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.63 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.92 (s, 1F), -131.06 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 45: 2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

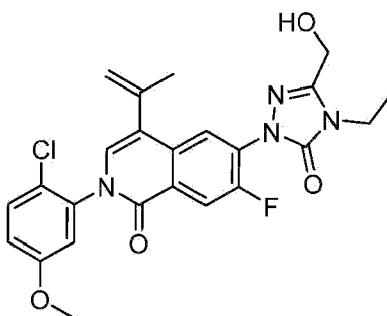
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 2-cloroanilina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{23}H_{20}ClFN_4O_3$, 454.1; m/z encontrada, 455.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=5.5, 3.5 Hz, 1H), 7.41-7.48 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 5.35-5.37 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.68 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.93 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.45 (t, J=6.3 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.14 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 46: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona



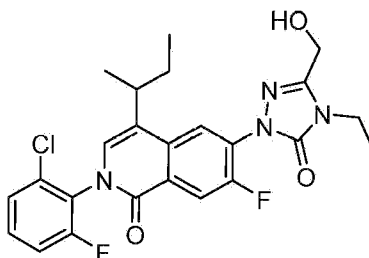
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando o-toluidina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{23}FN_4O_3$, 434.2; m/z encontrada, 435.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.68 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.93 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.40 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 47: 2-(2-Cloro-5-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 2-cloro-5-metoxianilina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{22}ClFN_4O_4$, 484.1; m/z encontrada, 485.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.36 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.69 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.93 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.36 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.16 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 48: Racémica-4-(sec-butil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona



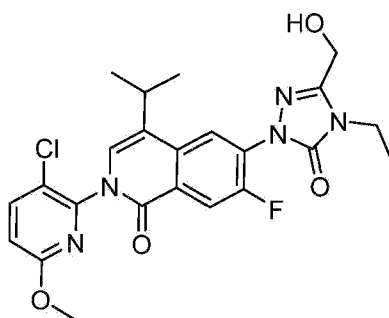
Paso A. 4-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-fluoro-2-yodo-N-(3-metilpent-2-en-1-il)benzamida. A una solución de cloruro de 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-iodobenzoilo (producto intermedio 5, 917 mg, 1,8 mmol) en DCM (4 ml) a 0° C se le añadió lentamente una solución preenfriada de 2-cloro-6-fluoro-N-(3-metilpent-2-en-1-il)anilina (producto intermedio 6, 270 mg, 1,19 mmol) gota a gota, seguido de la adición cuidadosa de Et_3N (0,5 ml, 3,6 mmol) en DCM (5 ml) y DMAP (14,5 mg, 0,12 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó añadiendo solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y

se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna combi-ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0-40% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma amarilla (730 mg, rendimiento: 80%). ESI-MS: masa calc. para $C_{31}H_{30}ClF_2N_4O_3$, 706.1; m/z encontrada 707.1 $[M+H]^+$.

Paso B. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(sec-butil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-fluoroisquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-fluoro-2-yodo-N-(3-metilpent-2-en-1-il)benzamida (730 mg, 0.95 mmol) en DMF (7,3 ml) se le añadió TBAB (916 mg, 2,8 mmol), AcOK (186 mg, 1,9 mmol), $Pd(OAc)_2$ (213 mg, 0,95 mmol) respectivamente. La mezcla de la reacción se calentó bajo nitrógeno a 80° C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna combi-ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0-70% de EtOAc en éter de petróleo). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa en fase inversa (fase estacionaria: Boston Uni C18, 5 μm , 150x40 mm; Fase móvil: agua (0,04% de $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 70-100% de B en A durante 8 min, caudal: 25 ml/min) para dar la mezcla del producto deseado y otros isómeros como sólido amarillo pálido (290 mg, rendimiento: 45%), que se usó directamente para el paso siguiente sin purificación adicional. ESI-MS: masa calc. para $C_{31}H_{29}ClF_2N_4O_3$, 578.2; m/z encontrada 579.1 $[M+H]^+$.

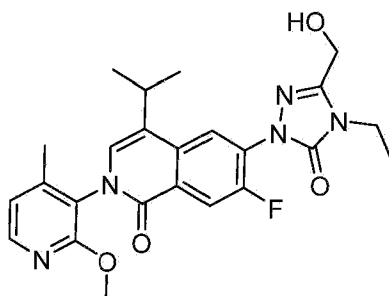
Paso C. 4-(sec-Butil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoroisquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(sec-butil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-fluoroisquinolin-1(2H)-ona y otros isómeros (290 mg, 0,13 mmol) en EtOAc (18 ml) se le añadió Pd/C (10%, 133 mg, 0,13 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó vigorosamente bajo H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (fase estacionaria: Boston Uni C18, 5 μm , 150x40 mm; Fase móvil: agua (0,04% de $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 45-75% de B en A durante 8 min, caudal: 25 ml/min). El producto se volvió a separar por SFC (fase estacionaria: Phenomenex-Celulosa-2, 10 μm , 250x30 mm; fase móvil: CO_2 supercrítico (A) - MeOH (0,1% de $NH_3 \cdot H_2O$) (B), elución en gradiente: 30% de B en A a 60 ml/min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg, 36%). ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{23}ClF_2N_4O_3$, 488.1; m/z encontrada 489.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J=11.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.65-4.74 (m, 2H), 3.94 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.05 (dd, J=10.2, 6.7 Hz, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 1.65-1.82 (m, 2H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.96 (td, J=7.3, 1.9 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116.26 (s, 1F), -116.56 (s, 1F), -120.66 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 49: 2-(3-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisquinolin-1(2H)-ona



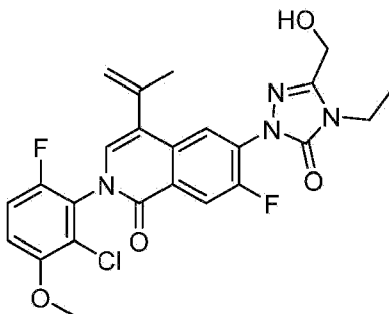
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 3-cloro-6-metoxipiridin-2-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{23}H_{23}ClFN_5O_4$, 487.1; m/z encontrada, 488.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J=11.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.91-3.98 (m, 5H), 3.27 (quin, J=6.7 Hz, 1H), 2.36 (t, J=6.3 Hz, 1H), 1.45 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.35 (dd, J=6.8, 2.8 Hz, 6H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.86 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 50: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)isquinolin-1(2H)-ona



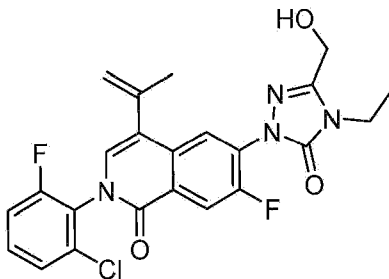
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-metoxi-4-metilpiridin-3-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{26}FN_5O_4$, 467.2; m/z encontrada, 468.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.04-8.16 (m, 2H), 6.91 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.68 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.89-4.00 (m, 5H), 3.26 (dt, $J=13.4$, 6.7 Hz, 1H), 2.64 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J=5.9$ Hz, 6H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.09 (br s, 1F) ppm.

Ejemplo 51: 2-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



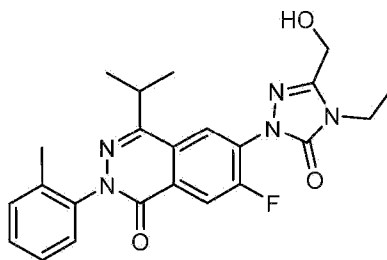
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 2-cloro-6-fluoro-3-metoxianilina en lugar de 2-fluoro-5-metil-anilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{21}ClF_2N_4O_4$, 502.1; m/z encontrada, 503.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.03 (dd, $J=9.3$, 4.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.35-5.37 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.69 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.89-3.98 (m, 5H), 2.22 (br s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.06 (s, 1F), -127.09 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 52: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 2-cloro-6-fluoroanilina en lugar de 2-fluoro-5-metil-anilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{23}H_{19}ClF_2N_4O_3$, 472.1; m/z encontrada, 473.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.82 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.50 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.81 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.06 (s, 1F), -127.09 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 53: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)ftalazina

1(2H)-ona

Paso A: 5,6-Difluoro-2-(o-tolilamino)isoindolina-1,3-diona y 6,7-difluoro-2-(o-tolil)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona. Se calentó a 120° C durante 2 h una mezcla de la reacción de anhídrido 4,5-difluorftálico (12,0 g, 65,2 mmol) y clorhidrato de o-tolilhidrazina (15,0 g, 94,6 mmol) en AcOH (110 ml) y se dejó enfriar a TA. El sólido amarillo precipitado se filtró, se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ y después con agua, y se secó a alto vacío para dar 5,6-difluoro-2-(o-tolilamino)isoindolina-1,3-diona (7,32 g, 39,0%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₁₅H₁₀F₂N₂O₂, 288.07; m/z encontrada, 289.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (t, J=7.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.90 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm.

El filtrado se concentró al vacío, y al residuo se le añadió agua y luego se filtró. El sólido filtrado se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ y después con agua, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (100% de DCM, 10-70% de EtOAc en heptano) para dar 5,6-difluoro-2-(o-tolilamino)isoindolina-1,3-diona (2,48 g, 13%) y 6,7-difluoro-2-(o-tolil)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona (3,01 g, 16%).

Paso B: 6,7-Difluoro-2-(o-tolil)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona. A una suspensión de 5,6-difluoro-2-(o-tolilamino)isoindolina-1,3-diona (10,96 g, 38,0 mmol) en EtOH (360 ml) a -20 a -25° C se le añadió lentamente una solución de NaOEt en EtOH (21%, 17,5 ml, 46,9 mmol), y la suspensión amarilla se disolvió gradualmente. Una vez se hubo completado la adición, todo el sólido se disolvió. La mezcla se agitó a -25° C hasta TA durante 4,5 h, y se añadieron unas pocas gotas de agua seguido de 24 ml de HCl 2N hasta pH~2. Tras eliminar los solventes al vacío, al residuo sólido se le añadieron 250 ml de DCM y 50 ml de agua, y la mezcla se calentó a 40-50° C durante ~30 min. Después de filtrar el sólido, se separó el filtrado, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida de carga sólida (100% de DCM, 20-100% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,92 g, 36%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₁₅H₁₀F₂N₂O₂, 288.07; m/z encontrada, 289.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (dd, J=7.8, 9.3 Hz, 1H), 7.90-7.68 (m, 1H), 7.47-7.28 (m, 4H), 2.22 (s, 3H) ppm.

Paso C: trifluorometanosulfonato de 6,7-difluoro-4-oxo-3-(o-tolil)-3,4-dihidroftalazin-1-ilo. A una mezcla de 6,7-difluoro-2-(o-tolil)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona (6,90 g, 23,9 mmol) en DCM (225 ml) a 4° C se le añadió una solución de Tf₂O en DCM (1,0 M, 38,0 ml, 38,0 mmol) seguido de Et₃N (8,4 ml, 61 mmol). La mezcla se agitó a 4° C hasta temperatura ambiente durante 17 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (10-30% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (5,75 g, 57%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₁₆H₉F₅N₂O₄S, 420.02; m/z encontrada, 421.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (dd, J=7.6, 9.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=7.1, 9.0 Hz, 1H), 7.46-7.28 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).

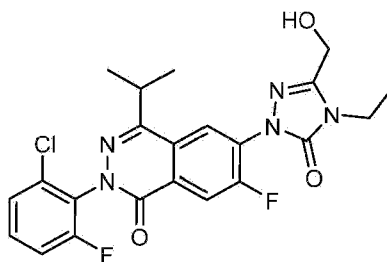
Paso D: 6,7-Difluoro-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona. Se purgó con argón durante 30 min una mezcla de la reacción de trifluorometanosulfonato de 6,7-difluoro-4-oxo-3-(o-tolil)-3,4-dihidroftalazin-1-ilo (5,02 g, 11,9 mmol), éster de pinacol de ácido isopropenilborónico (2,81 g, 16,7 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (500 mg, 0,710 mmol), y una solución acuosa de K₂CO₃ (2,0 M, 10 ml, 20 mmol) en dioxano (90 ml), y después se calentó a 85° C durante 3,5 h. Después de la concentración, el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (0-30% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,55 g, 95%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₁₈H₁₄F₂N₂O, 312.11; m/z encontrada, 313.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (dd, J=7.8, 9.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=7.3, 10.3 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 4H), 5.64-5.54 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 2.22-2.15 (m, 6H) ppm.

Paso E: 6,7-Difluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona. Se hidrogenó una mezcla de 6,7-difluoro-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona (3,55 g, 11,4 mmol) y 10% de Pd/C (500 mg, 0,470 mmol) en EtOAc (80 ml) bajo H₂ a 20 psi durante 16 h. Después de eliminar el sólido por filtración a través de gel de sílice, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un sólido transparente (3,57 g, 99%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₁₈H₁₆F₂N₂O, 314.12; m/z encontrada, 315.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (dd, J=7.8, 9.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.3, 10.8 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 4H), 3.46-3.32 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.35 (d, J=6.4 Hz, 6H) ppm.

Paso F: 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona. Se calentó a 60° C durante 14 h una mezcla de la reacción de 6,7-difluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona (2,89 g, 9,19 mmol), 5-((benziloxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (3,00 g, 12,9 mmol) y K₂CO₃ (2,29 g, 16,6 mmol) en DMF (110 ml) y se concentró. El bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (10-40% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3,05 g, 63%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₃₀H₃₀FN₅O₃, 527.23; m/z encontrada, 528.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J=10.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.46-7.29 (m, 9H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.90 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.57-3.44 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.43-1.33 (m, 9H) ppm.

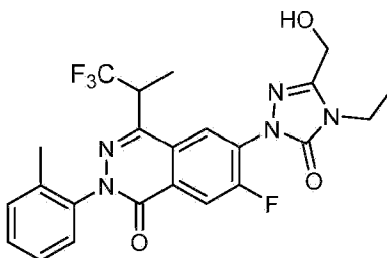
Paso G: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona. Se calentó una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona (3,05 g, 5,78 mmol) y TFA (30 ml) a 65° C durante 8 h y se concentró. Al residuo se le añadieron 10 ml de tolueno, se concentró al vacío y se repitió el proceso una vez. El residuo se disolvió en 30 ml de THF y se trató con 8,7 ml de 2 N K₂CO₃ durante 7 h. Después de la concentración, el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (30-80% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (1,88 g, 74%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₃H₂₄FN₅O₃, 437.19; m/z encontrada, 438.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J=10.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 4H), 4.69 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.56-3.40 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.36 (d, J=6.8 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo 54: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona



Se agitó bajo globo de H₂ a 1 atm durante 4,5 h una mezcla de 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (Ejemplo 27, 20 mg, 0,042 mmol) y Pd/C al 10% (5,5 mg, 0,0052 mmol) en EtOAc (8,5 ml). Después de filtrar a través de un filtro de jeringuilla, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (20-70% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título (17 mg, 85%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₂H₂₀ClF₂N₅O₃, 475.12; m/z encontrada, 476.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (dd, J=10.3, 12.2 Hz, 2H), 7.47-7.31 (m, 2H), 7.25-7.13 (m, 1H), 4.70 (br s, 2H), 3.94 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.57-3.39 (m, 1H), 2.54-2.33 (m, 1H), 1.44 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.36 (dd, J=4.9, 6.8 Hz, 6H).

Ejemplo 55: 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona racémica



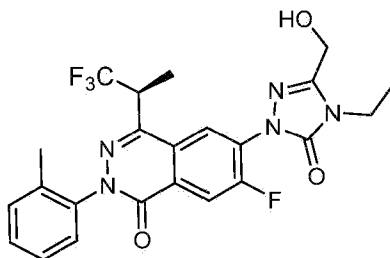
Paso A: 6,7-Difluoro-2-(o-tolil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona. Una mezcla de la reacción de trifluorometanosulfonato de 6,7-difluoro-4-oxo-3-(o-tolil)-3,4-dihidroftalazin-1-ilo (Ejemplo 53, Paso C, 450 mg, 1,07 mmol), éster de hexilenglicol de ácido 1-(trifluorometil)vinilborónico (480 mg, 2,16 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (75 mg, 0,11 mmol) y una solución acuosa de K₂CO₃ (2,0 M, 1,1 ml, 2,2 mmol) en dioxano (10 ml) se purgó con argón durante 10 min, y después se calentó a 85° C durante 5 h. Después de la concentración, el residuo se repartió entre DCM y solución acuosa de NH₄Cl. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-40% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un aceite transparente (321 mg, 82%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₁₈H₁₁F₅N₂O, 366.08; m/z encontrada, 367.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41-8.25 (m, 1H), 7.54 (dd, J=7.3, 9.8 Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 2.18 (s, 3H) ppm.

Paso B: 6,7-Difluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona racémica. Una mezcla de 6,7-difluoro-2-(o-tolil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (320 mg, 0,870 mmol) y 10% de Pd/C (91 mg, 0,086 mmol) en EtOAc (17 ml) se hidrogenó bajo H₂ a 20 psi durante 3 h. Después de filtrar el sólido a través de una almohadilla de gel de sílice, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un sólido transparente (315 mg, 98%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₁₈H₁₃FN₂O, 368.09; m/z encontrada, 369.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=6.8, 10.3 Hz, 1H), 7.49-7.27 (m, 4H), 4.09-3.96 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.67-1.53 (m, 3H) ppm.

Paso C: 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona racémica. Una mezcla de la reacción de 6,7-difluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (315 mg, 0,860 mmol), 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (260 mg, 1,11 mmol) y K₂CO₃ (209 mg, 1,51 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a TA durante 23 h y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (20-50% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título (233 mg, 47%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₃₀H₂₇F₄N₅O₃, 581.21; m/z encontrada, 582.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J=10.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 9H), 4.65 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.22-4.03 (m, 1H), 3.89 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.59 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.40 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm.

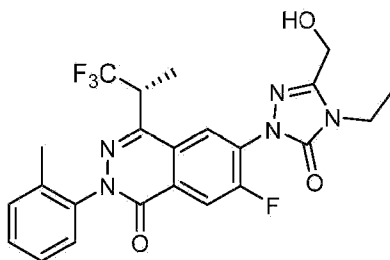
Paso D: 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona racémica. Se calentó a 65° C durante 10 h una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (233 mg, 0,400 mmol) en TFA (3,5 ml) y se concentró. Al residuo se le añadieron 2 ml de tolueno, se concentró al vacío y se repitió el proceso. El residuo se disolvió en 2 ml de THF y se trató con 0,6 ml de 2 N K₂CO₃ durante 2 h. Después de la concentración, el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (40-60% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (164 mg, 83%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₃H₂₁F₄N₅O₃, 491.16; m/z encontrada, 492.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J=10.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.46-7.30 (m, 4H), 4.72 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.20-4.08 (m, 1H), 3.95 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.21 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.66-1.59 (m, 3H), 1.46 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 56: (S*)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona



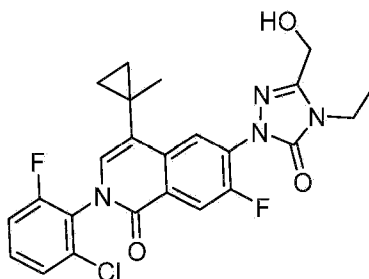
Se realizó una purificación de 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (Ejemplo 55, 155 mg) mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRACEL OJ-H 5 μm 250x20 mm, fase móvil: 85% de CO₂, 15% de MeOH) para dar el primer pico como compuesto del título (70 mg, 45%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₃H₂₁F₄N₅O₃, 491.16; m/z encontrada, 492.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J=10.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.44-7.29 (m, 4H), 4.71 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.23-4.07 (m, 1H), 3.95 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.23 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.63-1.53 (m, 3H), 1.45 (t, J=7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 57: (R*)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona



El compuesto del título (70 md, 45%) se aisló como el segundo pico de la purificación SFC quiral de 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (155 mg, Ejemplo 55, Paso D). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{23}H_{21}F_4N_5O_3$, 491.16; m/z encontrada, 492.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J=10.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 4.70 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.25-4.05 (m, 1H), 3.94 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.39 (t, J=6.1 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.69-1.53 (m, 3H), 1.45 (t, J=7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 58: 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



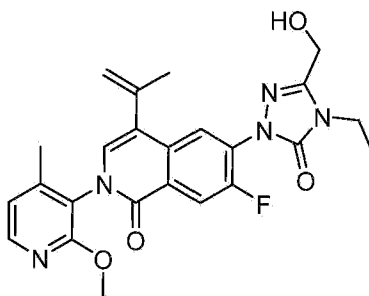
Paso A. 5-((Benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-(1-metilciclopropil)-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona. A una mezcla de diiodometano (3,7 g, 14 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) a 0° C se le añadió una solución de tolueno (15%) de dietilzinc (9,2 g, 11 mmol). La mezcla se agitó a 0° C bajo nitrógeno durante 15 min, seguido de la adición de una suspensión de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (producto intermedio 3, 300 mg, 0,69 mmol) en tolueno (20 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 0,5 h, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de $NaHCO_3$ (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml) y acetato de etilo (EtOAc) (50 ml) secuencialmente. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ISCO (SiO_2 , 50-100% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título y 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona sin reaccionar como una mezcla, que no se purificó adicionalmente y se usó directamente en el paso siguiente: un sólido blanco (relación 1:15, 60 mg estimados, rendimiento: 19%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{25}H_{24}FN_3O_4$, 449.2; m/z encontrada, 450.1 $[M+H]^+$.

Paso B. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-fluoro-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de 2-cloro-6-fluoroanilina (194 mg, 1,3 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió AlMe₃ (2 M, 0,5 ml, 1,0 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de DCM (2 ml) de la mezcla de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-(1-metilciclopropil)-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona y (60 mg, 0,13 mmol) y 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3, 90 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió MeOH (1 ml). La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (20 ml) y se agitó a 100° C durante 20 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ISCO (SiO_2 , 40 g, elución en gradiente: 0-70% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (33 mg, rendimiento: 56%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{31}H_{27}ClF_2N_4O_3$, 576.2; m/z encontrada, 577.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, J=6.36 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.30-7.50 (m, 8H), 7.19 (ddd, J=1.71, 7.95, 8.93 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.72-4.00 (m, 2H), 1.31-1.46 (m, 6H), 0.65-0.82 (m, 4H) ppm.

Paso C. 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-fluoro-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona (30 mg, 0,05 mmol) en DCM (5 ml) a -78° C se le añadió BCl_3 (1 M, 0,26 ml, 0,26 mmol). La reacción se agitó a -78° C durante 0,5 h. La mezcla se inactivó con MeOH (1 ml) a -78° C. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [ISCO C18 (5 μ m, 150x30 mm), y fase móvil de 10-99% de MeCN en agua durante 15 min y después se mantuvo al 100% de MeCN durante 2 min, a un caudal de 25 ml/min] para dar el compuesto del título como un polvo blanco (15 mg, rendimiento: 59%). LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{24}H_{21}ClF_2N_4O_3$, 486.1; m/z encontrada, 487.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, J=6.36 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.32-7.49 (m, 3H), 7.20 (dt, J=1.71, 8.44 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.71 (d, J=6.36 Hz, 2H), 3.82-4.04 (m, 2H), 1.44 (t, J=7.09 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.65-0.82 (m, 4H) ppm.

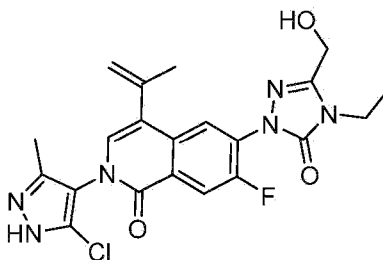
Ejemplo 59: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-

(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 2-metoxi-4-metil-piridin-3-ilamina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{24}FN_5O_4$, 465.2; m/z encontrada, 466.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.69 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.89-3.97 (m, 5H), 2.41 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.55 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 60: 2-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

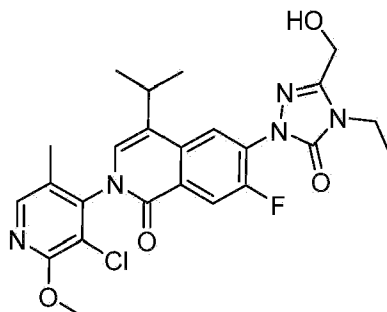


Paso A. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de 5-cloro-3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-amina (Producto intermedio 7,186 mg, 0,86 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió AlMes (2 M, 0,32 ml, 0,64 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se añadió una solución de DCM (2,5 ml) de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3, 95 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl (1 M, 0,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 min. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (7 ml) y se agitó a $90^\circ C$ durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió ácido metanosulfónico (138 mg, 1,4 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-70% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (50 mg, rendimiento: 42%). ESI-MS: masa calc. para $C_{28}H_{26}ClFN_5O_3$, 548.2; m/z encontrada, 549.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.37-5.40 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.89 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.35-1.40 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.73 (s, 1F) ppm.

Paso B. 2-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (50 mg, 0,09 mmol) en DCM (5 ml) a $-78^\circ C$ se le añadió BCl_3 (1 M, 0,45 ml, 0,45 mmol). La reacción se agitó a $-78^\circ C$ durante 1 h. La mezcla se inactivó con MeOH (2 ml) a $-78^\circ C$. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Fase estacionaria: Boston Prime C18, 5 μm , 150 x 30 mm; Fase móvil: agua (0,04% de $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 30-60% de B en A durante 8 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como polvo blanco (33 mg, rendimiento: 79%). ESI-MS: masa calc. para $C_{21}H_{20}ClFN_5O_3$, 458.1; m/z encontrada, 459.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.57 (br s, 1H), 8.30 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.38 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.70 (d, $J=3.3$ Hz, 2H), 3.94 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.48 (br s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

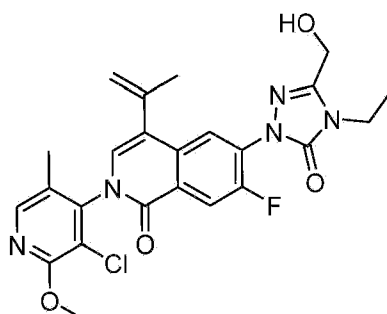
ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -119.96 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 61: 2-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



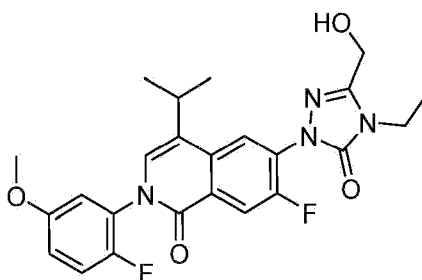
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 3-cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_4$, 501.2; m/z encontrada, 502.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.07-8.14 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.70 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.94 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.27 (spt, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.45 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.31 (dd, $J=6.8$, 3.5 Hz, 6H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -120.25 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 62: 2-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 3-cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClFN}_5\text{O}_4$, 499.1; m/z encontrada, 500.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.93 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.48 (br s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -119.58 (s, 1F) ppm.

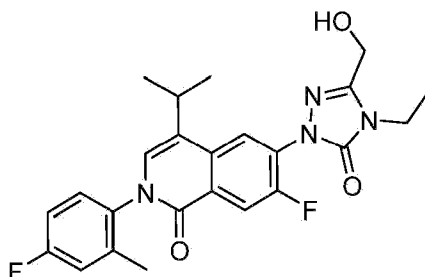
Ejemplo 63: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-

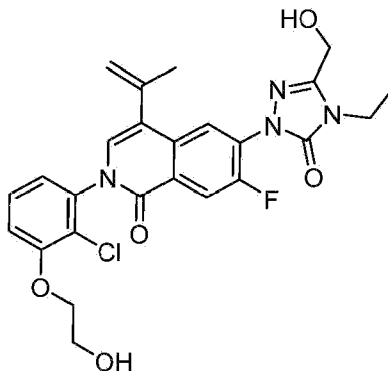
4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-fluoro-5-metoxianilina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{24}F_2N_4O_4$, 470.2; m/z encontrada, 471.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.70 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.94 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.17-3.32 (m, 1H), 2.28 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.44 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J=6.8$ Hz, 6H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.66 (s, 1F) (s, 1F) ppm.

Ejemplo 64: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisiquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 4-fluoro-2-metilfenilamina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{24}F_2N_4O_3$, 454.2; m/z encontrada, 455.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=8.5, 5.3$ Hz, 1H), 6.99-7.11 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.93 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.26 (dt, $J=13.5, 6.7$ Hz, 1H), 2.82 (br s, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J=6.8$ Hz, 6H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -112.96 (s, 1F), -120.59 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 65: 2-(2-Cloro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isiquinolin-1(2H)-ona



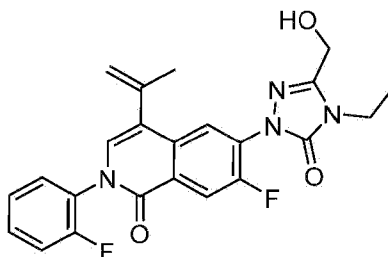
Paso A. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-(2-((terc-butildifenilsil)oxi)etoxi)-2-clorofenil)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isiquinolin-1(2H)-ona. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Paso A, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 3-(2-((terc-butildifenilsil)oxi)etoxi)-2-clorofenilamina (Producto intermedio 8) en lugar de 2-fluoro-5-metilfenilamina en el paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{48}H_{48}ClF_2N_4O_5Si$, 842.3; m/z encontrada, 843.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.67-7.80 (m, 4H), 7.29-7.49 (m, 12H), 7.06 (dd, $J=10.9, 8.2$ Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.18-4.29 (m, 2H), 4.01-4.10 (m, 2H), 3.89 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.07 (s, 9H) ppm.

Paso B. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-cloro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isiquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-(2-((terc-butildifenilsil)oxi)etoxi)-2-clorofenil)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isiquinolin-1(2H)-ona (35 mg, 0.035 mmol) en THF (2 ml) se añadió $Et_3N \cdot 3HF$ (86 mg, 0.53 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 60° C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió isopropoxitrimetilsilano (TMSO i Pr) (187 mg, 1.4 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución en gradiente: 0-30% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma amarilla (20 mg, rendimiento: 93%). ESI-MS:

masa calc. para $C_{32}H_{30}ClFN_4O$, 604.2; m/z encontrada, 605.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 6H), 7.10 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.22 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.03 (br s, 2H), 3.89 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.21 (br s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.38 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm.

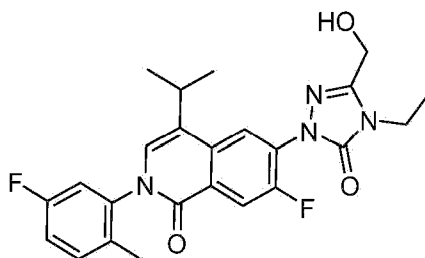
Paso C. 2-(2-Cloro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Paso C. ESI-MS: masa calc. para $C_{25}H_{24}ClFN_4O$, 514.1; m/z encontrada, 515.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.14 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.40-7.53 (m, 1H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.95 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.09-4.22 (m, 2H), 3.73-3.85 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -119.68 (br s, 1F) ppm.

Ejemplo 66: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



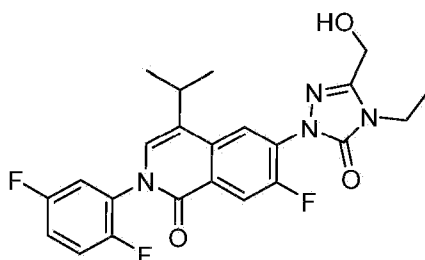
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 2-fluoroanilina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{23}H_{20}F_2N_4O_3$, 438.2; m/z encontrada, 439.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.09-7.16 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.18-5.21 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.75 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.73 (br s, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.88 (s, 1F), -120.06 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 67: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



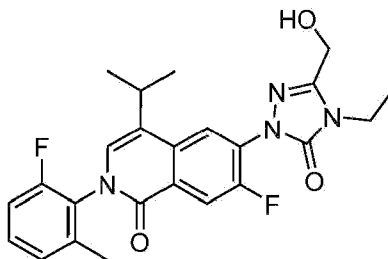
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 5-fluoro-2-metilanilina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{24}F_2N_4O_3$, 454.2; m/z encontrada, 455.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=8.3, 6.0$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J=8.3, 2.8$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=8.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.93 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.26 (spt, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.31 (dd, $J=6.8, 1.8$ Hz, 6H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -115.24 (s, 1F), -120.46 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 68: 2-(2,5-Difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



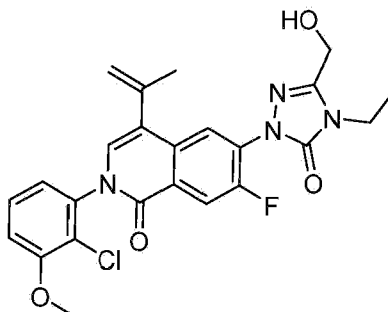
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2,5-difluoroanilina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{23}H_{21}F_3N_4O_3$, 458.2; m/z encontrada, 459.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.12-7.26 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 4.69 (br s, 2H), 3.93 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.25 (spt, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 1.43 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J=6.8$ Hz, 6H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116.63--116.45 (m, 1F), -120.22 (s, 1F), -125.43 (br d, $J=17.2$ Hz, 1F) ppm.

Ejemplo 69: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



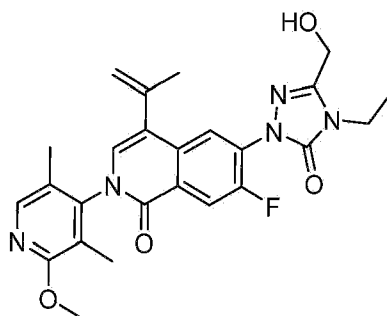
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-fluoro-6-metilanilina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{24}F_2N_4O_3$, 454.2; m/z encontrada, 455.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.35 (td, $J=8.0, 5.5$ Hz, 1H), 7.07-7.21 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.68 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.94 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.21-3.34 (m, 1H), 2.54 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J=6.8$ Hz, 6H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.79 (s, 1F), -121.83 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 70: 2-(2-Cloro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



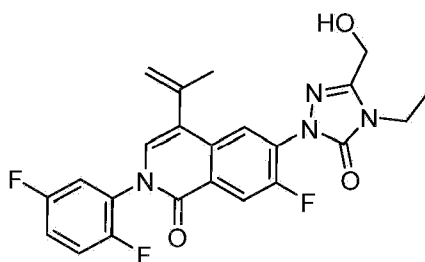
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 2-cloro-3-metoxianilina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{22}ClFN_4O_4$, 484.1; m/z encontrada, 485.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.35 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.38 (br s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.31 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 71: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



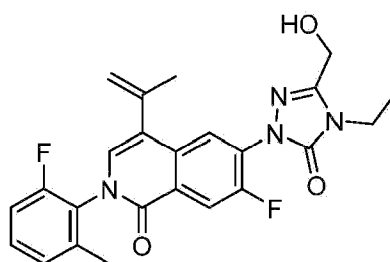
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-amina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{25}H_{26}FN_5O_4$, 479.2; m/z encontrada, 480.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.00-8.05 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.14-5.19 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.46 (br s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.85 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 72: 2-(2,5-Difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



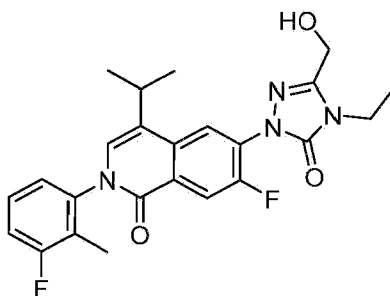
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 2,5-difluoroanilina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{23}H_{19}F_3N_4O_3$, 456.1; m/z encontrada, 457.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.13-7.26 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.68 (br s, 2H), 3.93 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.55 (br s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116.47 (br d, $J=17.2$ Hz, 1F), -119.57 (s, 1F), -125.38 (br d, $J=17.2$ Hz, 1F) ppm.

Ejemplo 73: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



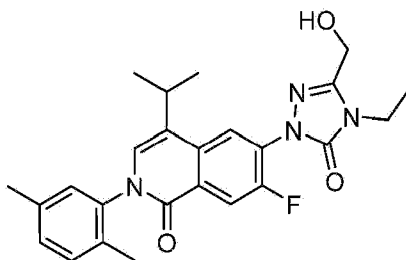
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 2-fluoro-6-metilanilina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{22}F_2N_4O_3$, 452.2; m/z encontrada, 453.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 1H), 7.06-7.19 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.92 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.90 (br s, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.41 (t, $J=6.9$ Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.02 (s, 1F), -121.86 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 74: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisiquinolin-1(2H)-ona



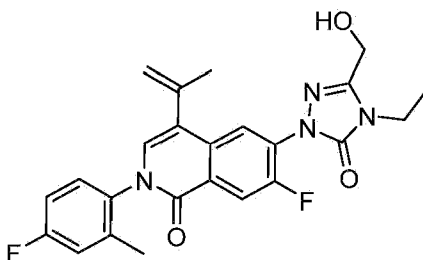
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 3-fluoro-2-metilanilina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{24}F_2N_4O_3$, 454.2; m/z encontrada, 455.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.70 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.94 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.27 (dt, $J=13.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.39 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J=1.8$ Hz, 3H), 1.45 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.31 (dd, $J=6.8, 1.3$ Hz, 6H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -113.88 (s, 1F), -120.66 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 75: 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



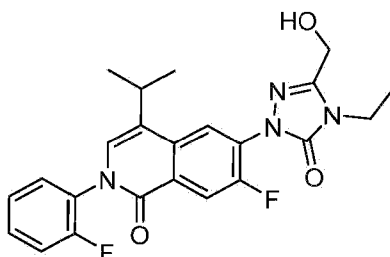
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2,5-dimetilanilina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{25}H_{27}FN_4O_3$, 450.2; m/z encontrada, 451.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.65 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 3.92 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.26 (spt, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.94 (br s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.30 (dd, $J=6.8, 3.3$ Hz, 6H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.96 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 76: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



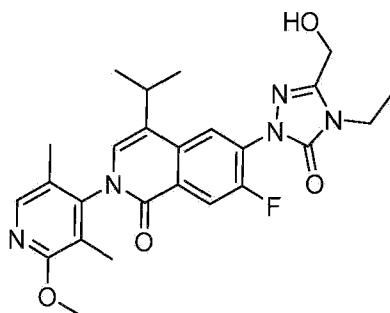
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 3-fluoro-2-metilanilina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{22}F_2N_4O_3$, 452.2; m/z encontrada, 453.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.08-7.19 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.92 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.55-2.66 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (d, $J=1.8$ Hz, 3H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -113.79 (s, 1F), -119.93 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 77: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



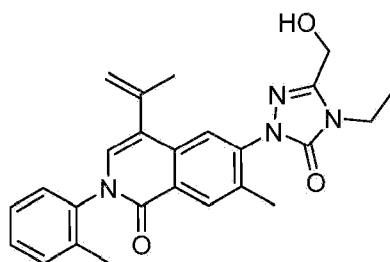
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-fluoroanilina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{23}H_{22}F_2N_4O_3$, 440.2; m/z encontrada, 441.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.69 (br s, 2H), 3.93 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.26 (dt, $J=13.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.47 (br s, 1H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J=6.8$ Hz, 6H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.12 (s, 1F), -120.65 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 78: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona



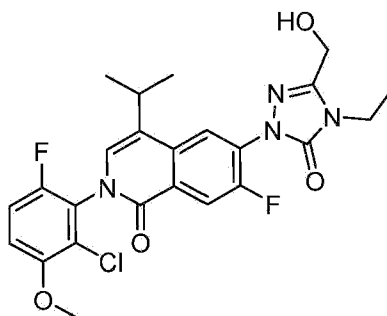
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{25}H_{28}FN_5O_4$, 481.2; m/z encontrada, 482.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.72 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.25-3.31 (m, 1H), 2.13 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.45 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J=6.8$ Hz, 6H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.52 (br s, 1F) ppm.

Ejemplo 79: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-metil-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona



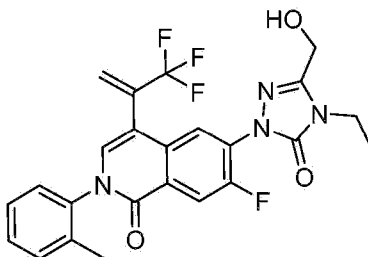
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-metil-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 7) en lugar de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando o-toluidina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{25}H_{26}N_4O_3$, 430.2; m/z encontrada, 431.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.67 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.92 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 80: 2-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisiquinolin-1(2H)-ona



A una solución de 2-(2-cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (Ejemplo 51, 35 mg, 0,07 mmol) en TH (0,7 ml) se le añadió el catalizador de Wilkinson [RhC(PPh₃)₃] (19,2 mg, 0,02 mmol). La suspensión se desgasificó y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla de la reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ (15 psi) a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite®. El filtrado se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Fase estacionaria: Boston Prime C18, 5 µm, 150x30 mm; Fase móvil: agua (0,04% de NH₃.H₂O+10 mM NH₄HCO₃) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 40-70% de B en A durante 7 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (20,7 mg, rendimiento: 59%). ESI-MS: masa calc. para C₂₄H₂₃ClF₂N₄O₄, 504.1; m/z encontrada, 505.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.03 (dd, J=9.3, 4.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.89-3.99 (m, 5H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.47 (br s, 1H), 1.44 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.32 (dd, J=6.8, 4.0 Hz, 6H ppm); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -120.69 (br s, 1F), -127.05 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 81: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Paso A. (E)-4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etoxivinil)-5-fluorobenzoato de terc-butilo. A una mezcla de 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-iodobenzoato de terc-butilo (3,6 g, 6,5 mmol) y Cs₂CO₃ (6,36 g, 19,5 mmol) en 1,4-dioxano (34 ml) se le añadió 2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,2 g, 16,3 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(ii) (2,28 g, 3,25 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se calentó a 85° C durante 8 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (SiO₂ 80 g, 30-100% de EtOAc en heptano) para dar el producto deseado como un sólido blanco. LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₇H₃₂FN₃O₅, 497.2; m/z encontrada, 498.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J=11.25 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.34 Hz, 1H), 7.29-7.46 (m, 5H), 6.88 (d, J=12.97 Hz, 1H), 6.64 (d, J=12.97 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.93 (q, J=7.17 Hz, 2H), 3.85 (q, J=7.01 Hz, 2H), 1.59 (s, 8H), 1.32-1.37 (m, 6H) ppm.

Paso B. 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etoxivinil)-5-fluoro-N-(o-tolil)benzamida. A una solución de o-toluidina (1,6 ml, 15 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió una solución de tolueno (2 M) de AlMe₃ (10 ml, 20 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 min, después se añadió la solución de (E)-4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etoxivinil)-5-fluorobenzoato de terc-butilo (2,5 g, 5 mmol) en DCM (25 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 60° C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cuidadosamente MeOH (2 ml). La mezcla se repartió entre solución acuosa de HCl (0,5 N) y DCM. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con DCM. El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto (2,1 g, 78%), que se usó directamente para el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (ES-API): masa calc. para C₃₀H₃₁FN₄O₄, 530.2; m/z encontrada, 531.2 [M+H]⁺.

Paso C. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)isoquinolin-

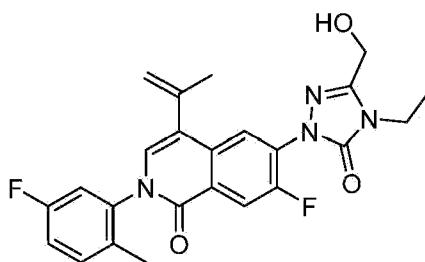
1(2H)-ona. Se disolvió 4-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etoxivinil)-5-fluoro-N-(o-tolil)benzamida (2,1 g, 4 mmol) en ácido trifluoroacético (17 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 50° C durante 1 h. La LCMS indicó el consumo casi completo del material de partida y la formación de un producto principal. La mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (SiO₂, 80 g, 30-70% de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,08 g, rendimiento: 56%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₈H₂₅FN₄O₃, 484.2; m/z encontrada, 485.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J=11.25 Hz, 1H), 7.87 (d, J=6.85 Hz, 1H), 7.29-7.44 (m, 8H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.03 (d, J=7.34 Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.34 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.88 (q, J=7.25 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.25 Hz, 3H) ppm.

Paso D. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-bromo-7-fluoro-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona (1,08 g, 2,2 mmol) en DMF (18 ml) se le añadió NBS (0,72 g, 4 mmol) a 0° C. Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (SiO₂, 80 g, 20-40% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,01 g, rendimiento: 80%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₈H₂₄BrFN₄O₃, 562.1; m/z encontrada, 563.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J=10.27 Hz, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 9H), 7.25 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.89 (q, J=7.34 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.34 Hz, 3H) ppm.

Paso E. 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-bromo-7-fluoro-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona (1,01 g, 1,79 mmol) y Cs₂CO₃ (1,75 g, 5,38 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), etanol (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió éster de hexilenglicol del ácido 1-(trifluorometil)vinilborónico (0,99 g, 4,4 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,63 g, 0,9 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se calentó a 85° C durante 8 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (SiO₂ 80 g, 30-100% de EtOAc en heptano) para dar el producto deseado como un sólido blanco (0,67 g, rendimiento: 64%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₃₁H₂₆F₄N₄O₃, 578.2; m/z encontrada, 579.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J=10.76 Hz, 1H), 7.89 (d, J=6.85 Hz, 1H), 7.28-7.48 (m, 9H), 7.08 (s, 1H), 6.37 (d, J=1.23 Hz, 1H), 5.86 (d, J=1.23 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.87 (q, J=7.05 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.05 Hz, 3H) ppm.

Paso F. 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (78 mg, 0,14 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió BCl₃ (1 M, 0,4 ml, 0,4 mmol) a -78° C. La mezcla de la reacción se agitó a -78° C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (SiO₂ 40 g, 50-100% de EtOAc en heptano). El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa ISCO [C18, 10-90% de MeCN en agua (0,2% de NH₄OH)] para dar el compuesto del título como un polvo blanco (25 mg, rendimiento: 38%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₄H₂₀F₄N₄O₃, 488.1; m/z encontrada, 489.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J=10.76 Hz, 1H), 7.88 (d, J=6.85 Hz, 1H), 7.28-7.43 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.68 (d, J=6.12 Hz, 2H), 3.92 (q, J=7.05 Hz, 2H), 2.29 (br t, J=6.12 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.05 Hz, 3H) ppm.

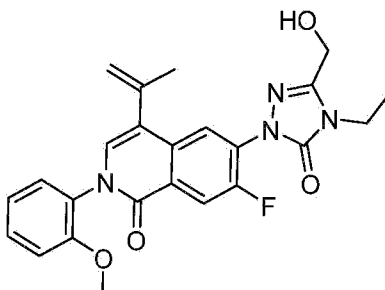
Ejemplo 82: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 5-fluoro-2-metilnilina en lugar de 2-fluoro-5-metilnilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para C₂₄H₂₂F₂N₄O₃, 452.2; m/z encontrada, 453.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.02-7.14 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.70 (d, J=6.0

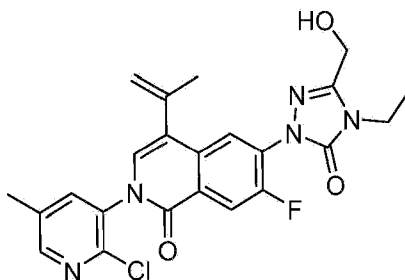
Hz, 2H), 3.93 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.44 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -115.26 (s, 1F), -119.98 (br s, 1F) ppm.

Ejemplo 83: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



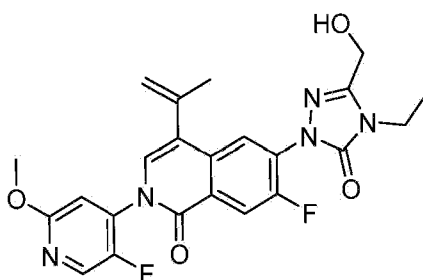
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando o-anisidina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4$, 450.2; m/z encontrada, 451.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.34 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.69 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.93 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.30 (br s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -121.07 (br s, 1F) ppm.

Ejemplo 84: 2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 3-amino-2-cloro-5-metilpiridina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_3$, 469.1; m/z encontrada, 470.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.70 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (t, J=6.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -119.61 (s, 1F) ppm.

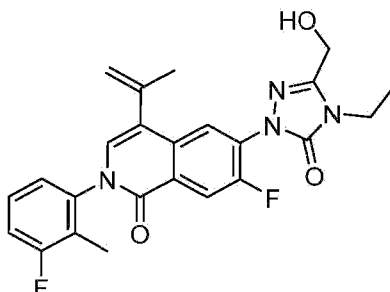
Ejemplo 85: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 5-fluoro-2-metoxipiridin-4-amina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$, 469.2; m/z encontrada, 470.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.19 (d,

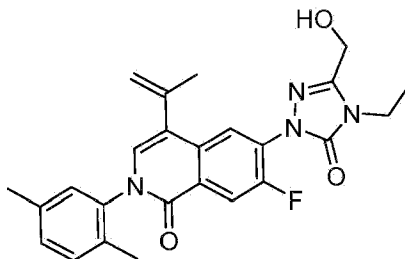
J=1.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.95-4.00 (m, 3H), 3.89-3.95 (m, 2H), 2.59 (br s, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -119.20 (s, 1F), -145.32 (s, 1F) ppm.

5 Ejemplo 86: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



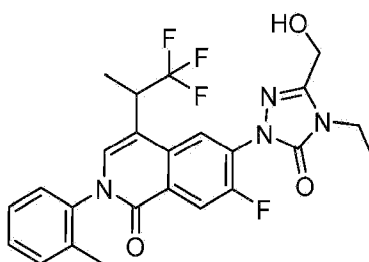
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 3-fluoro-2-metilfenilina en lugar de 2-fluoro-5-metilfenilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$, 452.2; m/z encontrada, 453.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.08-7.21 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.70 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.93 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.18 (t, J=6.3 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (d, J=2.0 Hz, 3H), 1.44 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -113.79 (s, 1F), -119.93 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 87: 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 2,5-dimetilfenilina en lugar de 2-fluoro-5-metilfenilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3$, 448.2; m/z encontrada, 449.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.69 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.93 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (br t, J=6.3 Hz, 1H), 2.13 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.43 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -120.54 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 88: Racémica-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

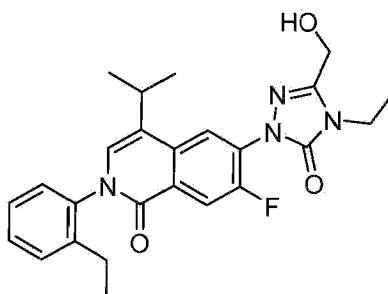


Paso A. Racémica-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (Ejemplo 81, producto del Paso E, 0,67 g, 1,16 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente se añadió catalizador de Wilkinson ($\text{RhC}(\text{PPh}_3)_3$)

(0,5 g, 0,6 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con gas hidrógeno. La mezcla de la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (15 Psi) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (SiO₂, 80 g, 30-60% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0,56 g, rendimiento: 83%). ESI-MS: masa calc. para C₃₁H₂₈F₄N₄O₃, 580,2; m/z encontrada 581,1 [M+H]⁺.

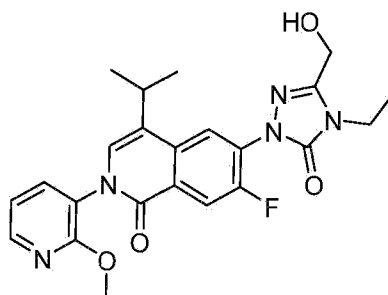
Paso B. Racémica-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de racémica-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (63 mg, 0,11 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió BCl₃ (1 M en DCM, 0,33 ml, 0,33 mmol) a -78° C. La mezcla de la reacción se agitó a 1. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (SiO₂ 40 g, 50-80% de EtOAc en heptano). El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa ISCO [C18, 10-90% de MeCN en agua (0,2% de NH₄OH)] para dar el compuesto del título como un polvo blanco (26 mg, rendimiento: 49%). LCMS (ES-API): masa calc. para C₂₄H₂₂F₄N₄O₃, 490,2; m/z encontrada, 491,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, J=11,25 Hz, 1H), 8,04 (d, J=6,85 Hz, 1H), 7,11-7,39 (s, 4H), 7,10 (s, 1H), 4,71 (br d, J=4,89 Hz, 2H), 3,83-4,01 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,53 (d, J=7,34 Hz, 3H), 1,45 (t, J=7,34 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 89: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etilfenil)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



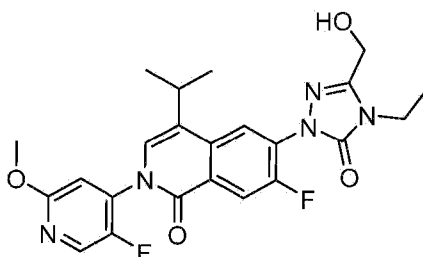
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 42, Pasos A-B usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 3) y usando 2-etilanilina en lugar de 2-fluoro-5-metilanilina en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para C₂₅H₂₇FN₄O₃, 450,2; m/z encontrada, 451,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, J=11,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,65 (br d, J=5,1 Hz, 2H), 3,91 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,24 (dt, J=13,5, 6,8 Hz, 1H), 2,53 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 2,36-2,51 (m, 2H), 1,41 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,28 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,12 (t, J=7,6 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -121,02 (dd, J=11,0, 6,6 Hz, 1F) ppm.

Ejemplo 90: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxipiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona



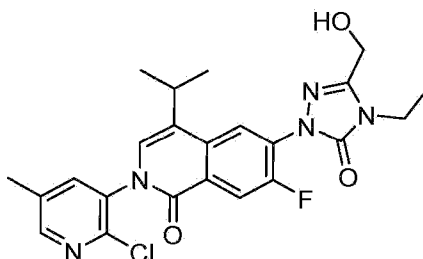
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-metoxipiridin-3-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para C₂₃H₂₄FN₅O₄, 453,2; m/z encontrada, 454,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25-8,34 (m, 2H), 8,07 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,69 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,89-3,99 (m, 5H), 3,25 (dt, J=13,6, 6,6 Hz, 1H), 2,47 (t, J=6,3 Hz, 1H), 1,44 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,32 (d, J=6,8 Hz, 6H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -123,28--119,32 (m, 1F) ppm.

Ejemplo 91: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



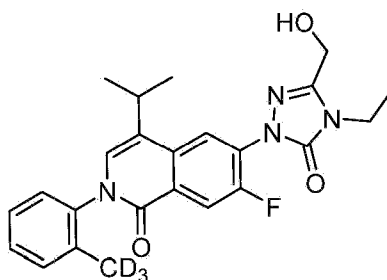
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 5-fluoro-2-metoxipiridin-4-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{23}H_{23}F_2N_5O_4$, 471.2; m/z encontrada, 472.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.87-6.83 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.33 (br d, $J=16.1$ Hz, 1H), 1.45 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.93 (s, 1F), -145.28 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 92: 2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



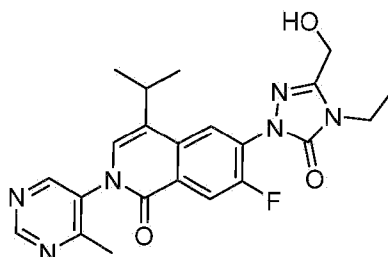
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-cloro-5-metilpiridin-3-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{23}H_{23}ClFN_5O_3$, 471.1; m/z encontrada, 472.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.69 (br d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.94 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.27 (spt, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J=7.4$ Hz, 6H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.17 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 93: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(metil-d₃)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona



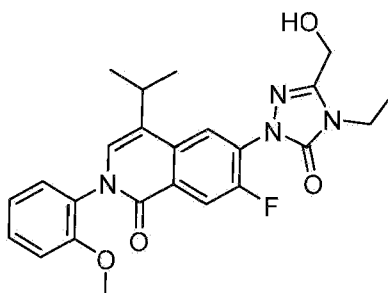
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-(metil-d₃)-anilina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{22}D_3FN_5O_3$, 439.2; m/z encontrada, 440.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.69 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.94 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.27 (quin, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.49 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.45 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.31 (dd, $J=1.8, 6.8$ Hz, 6H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.02 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 94: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpirimidin-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona



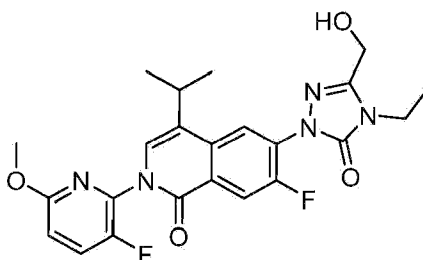
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 5-amino-4-metilpirimidina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_3O_3$, 438.2; m/z encontrada, 439.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.70 (br d, $J=3.3$ Hz, 2H), 3.95 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.29 (td, $J=6.8, 13.6$ Hz, 1H), 2.82 (br s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.45 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J=6.8$ Hz, 6H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.53 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 95: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona



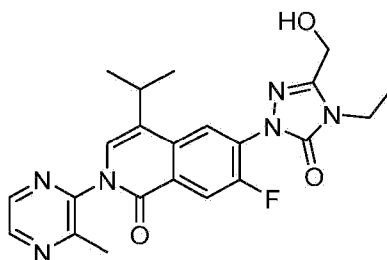
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando o-anisidina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. SI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{25}FN_4O_4$, 452.2; m/z encontrada, 453.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.33 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.69 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.94 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.25 (dt, $J=13.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.36 (br s, 1H), 1.44 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.56 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 96: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



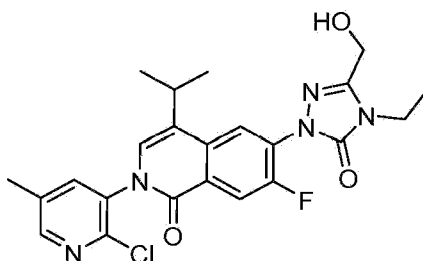
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 3-fluoro-6-metoxipiridin-2-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{23}H_{23}F_2N_5O_4$, 471.2; m/z encontrada, 472.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.85 (dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.90-3.98 (m, 5H), 3.26 (dt, $J=13.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.34 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 1.44 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.61 (s, 1F), -133.15 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 97: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpirazin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



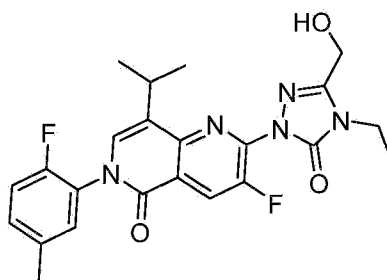
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 3-metilpirazin-2-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_6O_3$, 438.2; m/z encontrada, 439.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.70 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.94 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.02 (dt, $J=13.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.44-2.48 (m, 1H), 1.44 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -118.42 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 98: 2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropylisoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-cloro-5-metilpiridin-3-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{23}H_{23}ClFN_5O_3$, 471.1; m/z encontrada, 472.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.69 (br d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.94 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.27 (spt, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J=7.4$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.17 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 99: 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



Paso A. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etoxivinil)-5-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilfenil)nicotinamida. Se disolvió 2-fluoro-5-metil-anilina (101 mg, 0,808 mmol) en tolueno (2 ml), y se añadió AlMe₃ (solución 2 M en tolueno, 0,30 ml, 0,60 mmol) bajo N₂. Después de agitar 0,5 horas, se añadió la mezcla de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etoxivinil)-5-fluoronicotinato de isopropilo (100 mg, 206,39 μ mol) en tolueno (2 ml). La mezcla se agitó a 90° C durante la noche. Se añadió solución acuosa 1 M de HCl (0,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (25 mlx2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mlx2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 1/4) para dar el compuesto del título (64 mg, 116,45 μ mol, 58% de rendimiento, 100% de pureza) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}F_2N_5O_4$, 549.2; m/z encontrada, 550.2 $[M+H]^+$.

Paso B. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. La 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etoxivinil)-5-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilfenil)nicotinamida (64 mg, 116,45 μmol) se disolvió en AcOH (3 ml) y se agitó a 90° C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (12 mlx2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 1/4) para dar el compuesto del título (45 mg, 85,8 μmol , 74% de rendimiento, 96% de pureza) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calc. para C₂₇H₂₃F₂N₅O₃, 503.2; m/z encontrada, 504.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 6H), 7.31 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 6.89 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -123.41 (s, 1F), -125.59 (s, 1F) ppm.

Paso C. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-8-bromo-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (65 mg, 129,1 μmol) y NBS (24,6 mg, 138,2 μmol) en DMF (3,5 ml). A la mezcla de la reacción se le añadió agua (12 ml) y se extrajo con EtOAc (15 mlx3). La capa orgánica se combinó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 1/1) para dar el compuesto del título (55 mg, 94 μmol , 76% de rendimiento, 100% de pureza) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calc. para C₂₇H₂₂BrF₂N₅O₃, 581.1; m/z encontrada, 582.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.88 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -122.15 (s, 1F), -125.27 (s, 1F) ppm.

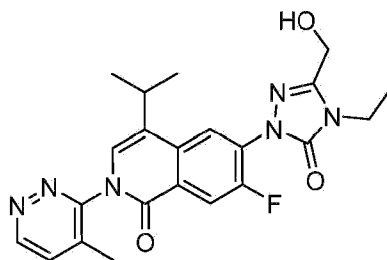
Paso D. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (34 mg, 49 μmol) a una mezcla en agitación de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-8-bromo-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (95 mg, 163,12 μmol), éster de pinacol del ácido isopropenilborónico (54,8 mg, 326,11 μmol) y Cs₂CO₃ (159,4 mg, 489,23 μmol) en dioxano/agua (v/v, 4/1, 3 ml) bajo N₂. La mezcla de la reacción se agitó a 100° C durante 12 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la torta de filtración se lavó con DCM (15 ml). El filtrado se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 2/3) para dar el compuesto del título (50 mg, 88,3 μmol , 54% de rendimiento, 96% de pureza) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para C₃₀H₂₇F₂N₅O₃, 543.2; m/z encontrada, 544.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.88 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -124.86 (s, 1F), -125.48 (s, 1F) ppm.

Paso E. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. El catalizador de Wilkinson (38,3 mg, 41,40 μmol) se añadió a una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (75 mg, 137,98 μmol) en THF (4,5 ml). La suspensión se degasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó bajo H₂ (15 psi) a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla se evaporó al vacío. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 1/1) para dar el compuesto del título (30 mg, 54,99 μmol , 40 % de rendimiento, 100 % de pureza) como una goma amarilla. MS (ESI): masa calc. para C₃₀H₂₉F₂N₅O₃, 545.2; m/z encontrada, 546.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 5H), 7.22-7.11 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.87 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.30 (d, J=7.1 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -125.44 (d, J=9.5 Hz, 1F), -125.57 (br s, 1F) ppm.

Paso F. 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. Se añadió BCl₃ (solución 1 M en tolueno, 0,28 ml, 0,28 mmol) a una solución agitada de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (30 mg, 54,99 μmol) en DCM (3 ml) a -78° C, y la mezcla se agitó a -78° C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con MeOH (1 ml) a -78° C y se agitó a -78° C durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (12 ml). La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Fase estacionaria: Boston Prime C18, 5 μm , 150x30 mm; Fase móvil: agua (0,04% de NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 45-75% de B en A a lo largo de 7 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título (19 mg, 41,72 μmol , 76% de rendimiento, 100% de pureza) como un polvo blanco. MS (ESI): masa calc. para C₂₃H₂₃F₂N₅O₃, 455.2; m/z encontrada, 456.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 4.71 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.64 (td, J=6.8, 13.7 Hz, 1H), 2.44-2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.32 (d, J=7.0 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -125.44 (s, 1F), -125.55 (s, 1F) ppm.

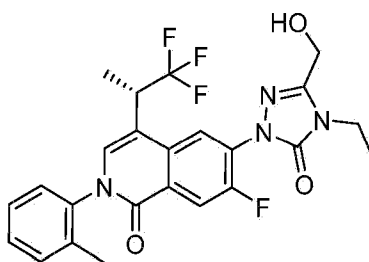
Ejemplo 100: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro 4-isopropil-2-(4-metilpiridazin-3-

il)isoquinolin-1(2H)-ona



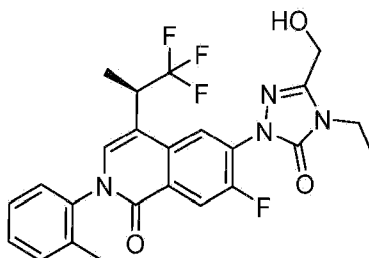
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 4-metilpiridazin-3-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_6O_3$, 438.2; m/z encontrada, 439.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (br d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.30 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.11 (br d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.54 (br d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.69 (br s, 2H), 3.94 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.38-3.19 (m, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.43 (br t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.34 (br dd, $J=6.8, 11.3$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.04 (br s, 1F) ppm.

Ejemplo 101: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



A una solución agitada de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona racémica (Ejemplo 88, 490 mg, 0.84 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió BCl_3 (1 M en DCM, 2.5 ml, 2.5 mmol) a $-78^\circ C$. La mezcla de la reacción se agitó a $-78^\circ C$ durante 0.5 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (SiO_2 40 g, 50-80% de EtOAc en heptano). El producto racémico (350 mg) se separó en dos enantiómeros quirales por SFC [AD-H (3x25 cm), 15% de isopropanol (0.1% de DEA)/ CO_2 , 100 bar, 40 ml/min, 220 nm, vol. de iny.: DCM](S)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona: 135 mg, rendimiento: 33%. [99% ee por SFC (ret: 3.21 min, el segundo pico)]. LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{24}H_{22}F_4N_4O_3$, 490.2; m/z encontrada, 491.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, $J=11.25$ Hz, 1H), 7.87-8.14 (m, 1H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.94 (q, $J=7.34$ Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.58-1.69 (m, 1H), 1.53 (d, $J=6.85$ Hz, 3H), 1.44 (t, $J=7.34$ Hz, 3H) ppm.

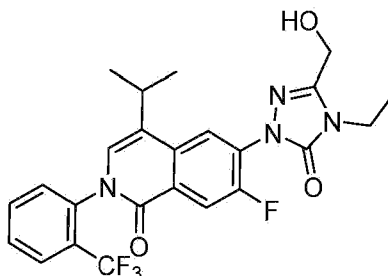
Ejemplo 102: (R)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



En la separación quiral de 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona racémica (Ejemplo 88, 350 mg) por SFC [AD-H (3x25 cm), 15% de isopropanol (0.1% de DEA)/ CO_2 , 100 bar, 40 ml/min, 220 nm, vol. de iny.: 0.5 ml, 15 mg/ml de etanol: DCM], el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (145 mg, 35%). [100% ee por SFC (ret: 2.39 min, el primer pico), la configuración (R) absoluta se confirmó por cristalografía de rayos X]. LCMS (ES-API): masa calc. para $C_{24}H_{22}F_4N_4O_3$, 490.2; m/z encontrada, 491.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, $J=11.25$ Hz, 1H), 7.93-8.14

(m, 1H), 7.30-7.47 (m, 3H), 7.28 (br d, J=1.47 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.69 (d, J=6.36 Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.34 Hz, 3H), 2.36 (br t, J=6.36 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H) 1.53 (d, J=7.34 Hz, 3H), 1.44 (t, J=7.34 Hz, 3H) ppm.

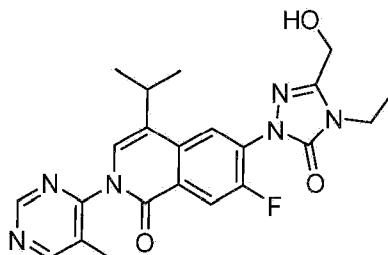
Ejemplo 103: 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona



Paso A. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Producto intermedio 4, 100 mg, 0.23 mmol) y 2-aminobenzotrifluoruro (92.1 mg, 0.57 mmol) en THF (5 ml) se le añadió LiHMDS (1 M en THF, 0.68 ml, 0.68 mmol) gota a gota bajo nitrógeno a -78° C. Luego la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl (1 M, 0.6 ml) para inactivar la reacción. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 mlx3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (5 ml) y se agitó a 90° C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-50% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma amarilla (80 mg, 60%). MS (ESI): masa calc. para C₃₁H₂₈F₄N₄O₃, 580.2; m/z encontrada, 581.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.90 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.27 (td, J=6.5, 13.4 Hz, 1H), 1.40 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.30 (d, J=6.8 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -60.66 (s, 1F), -120.58 (s, 1F) ppm.

Paso B. 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona (95 mg, 0.16 mmol) en DCM (5 ml) a -78° C, se le añadió BCl₃ (1 M en tolueno, 0.82 ml, 0.82 mmol). La reacción se agitó a -78° C durante 1 h. La mezcla se inactivó con MeOH (2 ml) a -78° C. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Fase estacionaria: Boston Prime C18, 5 µm, 150x30 mm; Fase móvil: agua (0.04% de NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 45-75% de B en A durante 8 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como polvo blanco (46.8 mg, rendimiento: 56%). ESI-MS: masa calc. para C₂₄H₂₂F₄N₄O₃, 490.2; m/z encontrada, 491.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.69 (br d, J=5.0 Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.26 (td, J=6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.47 (br s, 1H), 1.44 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.30 (d, J=6.8 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -60.65 (s, 1F), -120.70 (br d, J=11.4 Hz, 1F) ppm.

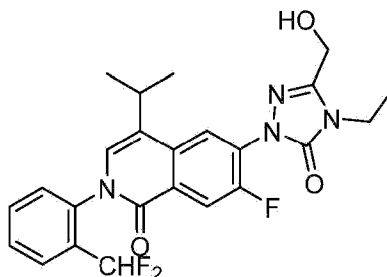
Ejemplo 104: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilpirimidin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y

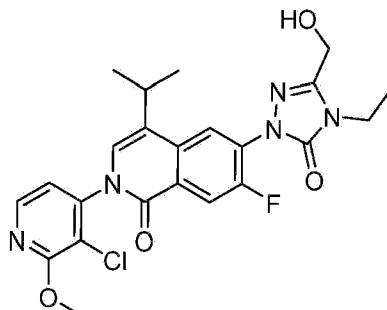
usando 4-amino-5-metilpirimidina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A; usando DCE en lugar de DCM y calentando a 90° C durante 48 h en el paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}FN_6O_3$, 438.2; m/z encontrada, 439.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.31 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.69 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.27 (td, J=6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.35 (d, J=6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.03 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 105: 2-(2-(difluorometil)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisquinolin-1(2H)-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 103, Pasos A-B; usando 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando clorhidrato de 2-(difluorometil)anilina en lugar de 2-aminobenzotri fluoruro en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{24}H_{23}F_3N_4O_3$, 472.2; m/z encontrada, 473.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.38 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81-6.50 (m, 1H), 4.71 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.95 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.27 (td, J=6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.32 (t, J=6.4 Hz, 1H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, J=6.4 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -107.33 (br d, J=301.7 Hz, 1F), -120.34 (s, 1F), -121.58 (br d, J=301.7 Hz, 1F) ppm.

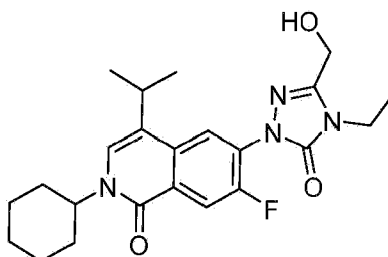
Ejemplo 106: 2-(3-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisquinolin-1(2H)-ona



Paso A. 3-Cloro-2-metoxipiridin-4-amina. A una solución de 2-metoxipiridin-4-amina (2 g, 16 mmol) en DCM (40 ml) a 0° C se le añadió NCS (1.94 g, 14.5 mmol). A continuación, la mezcla de la reacción se agitó a 20° C durante 40 min. La mezcla se vertió en agua (50 ml), se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=50/1 a 5/1) para dar el compuesto del título como aceite marrón (1.7 g, 61%). MS (ESI): masa calc. para $C_8H_7ClN_2O$, 158.0; m/z encontrada, 159.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.31 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H) ppm.

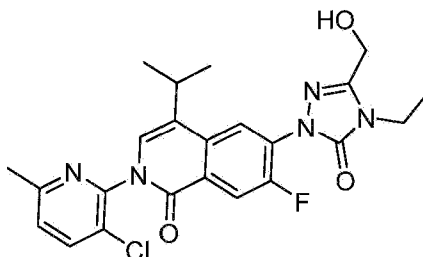
Paso B. 2-(3-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisquinolin-1(2H)-ona. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 3-cloro-2-metoxipiridin-4-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{23}H_{23}ClFN_5O_4$, 487.1; m/z encontrada, 488.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.71 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.94 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.26 (td, J=6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.34 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.32 (dd, J=5.3, 6.5 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.22 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 107: 2-Ciclohexil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisquinolin-1(2H)-ona



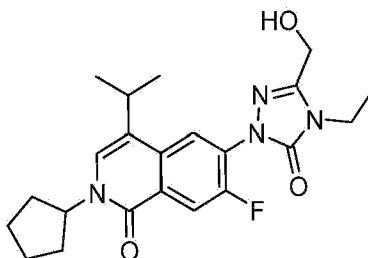
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando ciclohexanamina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. ESI-MS: masa calc. para $C_{23}H_{29}FN_4O_3$, 428.2; m/z encontrada, 429.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.68 (br s, 2H), 3.93 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.91 (br s, 1H), 1.93 (br s, 4H), 1.78 (br d, $J=13.6$ Hz, 2H), 1.62-1.48 (m, 4H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.78 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 108: 2-(3-Cloro-6-metilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



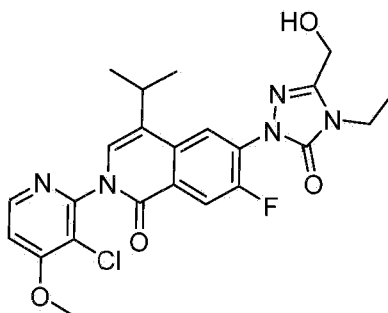
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 3-cloro-6-metilpiridin-2-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{23}ClFN_5O_3$, 471.1; m/z encontrada, 472.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.95 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.27 (td, $J=6.7, 13.5$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.36-2.19 (m, 1H), 1.45 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.34 (dd, $J=2.5, 6.8$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.79 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 109: 2-Ciclopentil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando ciclopentanamina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{27}FN_4O_3$, 414.2; m/z encontrada, 415.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.42 (quin, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.92 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.22 (quin, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.41 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.43 (s, 1F) ppm.

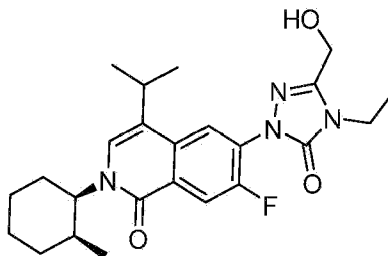
Ejemplo 110: 2-(3-Cloro-4-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



Paso A. 3-Cloro-4-metoxipiridin-2-amina. A una solución de 4-metoxipiridin-2-amina (3 g, 24,17 mmol) en MeCN (60 ml) a 0° C se le añadió NCS (3 g, 22,47 mmol) en porciones. Luego la mezcla de la reacción se agitó a 20° C durante 1,5 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml), se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=3/1 a 1/1) para dar el compuesto del título como un sólido marrón (0,6 g, 15%). MS (ESI): masa calc. para C₈H₇ClN₂O, 158.0; m/z encontrada, 159.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.34 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.86 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H) ppm.

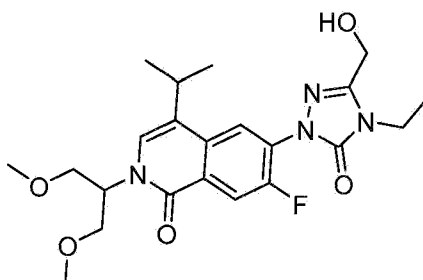
Paso B. 2-(3-Cloro-4-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 3-cloro-4-metoxipiridin-2-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para C₂₃H₂₃ClFN₅O₄, 487.1; m/z encontrada, 488.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.94 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.26 (td, J=6.5, 13.4 Hz, 1H), 2.54 (br s, 1H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.33 (d, J=6.5 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -120.76 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 111: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R,2S)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona



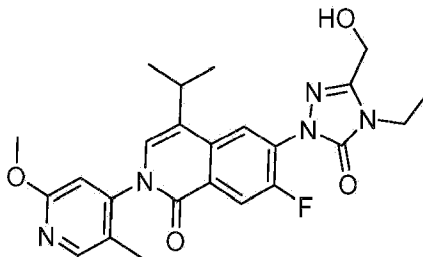
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 103, Pasos A-B; usando 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando clorhidrato de (1R,2S)-2-metilciclohexanamina en lugar de 2-aminobenzotrifluoruro en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para C₂₄H₃₁FN₄O₃, 442.2; m/z encontrada, 443.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.03 (td, J=3.8, 13.1 Hz, 1H), 4.69 (br d, J=2.5 Hz, 2H), 3.93 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.24 (td, J=6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.55 (br s, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.67 (br s, 2H), 1.58-1.49 (m, 3H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.31 (dd, J=1.8, 6.8 Hz, 6H), 0.87 (d, J=7.2 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -122.01 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 112: 2-(1,3-Dimetoxipropan-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



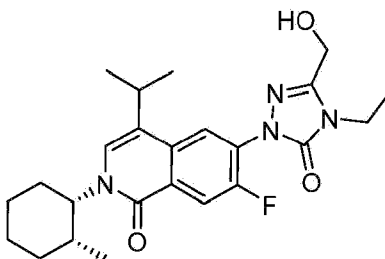
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 1,3-dimetoxipropan-2-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{29}FN_4O_5$, 448.2; m/z encontrada, 449.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.32 (quin, J=5.3 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.93 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.36 (s, 6H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.84 (br s, 1H), 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.31 (d, J=6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.82 (br s, 1F) ppm.

Ejemplo 113: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona



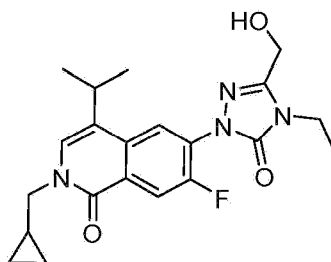
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{26}FN_5O_4$, 467.2; m/z encontrada, 468.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, J=11.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.26 (td, J=6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.38 (br s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.31 (d, J=6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.31 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 114: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S,2R)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona



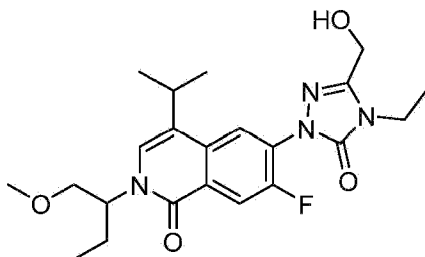
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando (1S,2R)-2-metilciclohexanamina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{31}FN_4O_3$, 442.2; m/z encontrada, 443.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.03 (td, J=3.7, 13.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.93 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.24 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.44 (br dd, J=3.2, 6.9 Hz, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.63 (br s, 2H), 1.58-1.48 (m, 3H), 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.30 (dd, J=1.9, 6.8 Hz, 6H), 0.87 (d, J=7.3 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.96 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 115: 2-(Ciclopropilmetil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



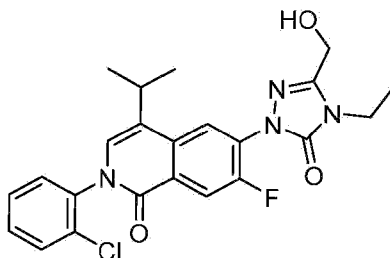
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando ciclopropilmetanamina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{25}FN_4O_3$, 400.2; m/z encontrada, 401.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.02-3.77 (m, 4H), 3.36-3.13 (m, 1H), 2.90 (br d, $J=1.8$ Hz, 1H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J=6.8$ Hz, 7H), 0.67-0.56 (m, 2H), 0.42 (q, $J=4.9$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.57 (br dd, $J=7.0, 11.4$ Hz, 1F) ppm.

Ejemplo 116: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(1-metoxibutan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



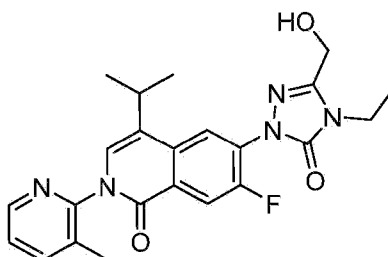
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 1-metoxibutan-2-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{29}FN_4O_4$, 432.2; m/z encontrada, 433.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.93 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.59 (dd, $J=3.7, 10.5$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.23 (br s, 1H), 2.06-1.78 (m, 2H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J=6.9$ Hz, 6H), 0.91 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -122.05 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 117: 2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



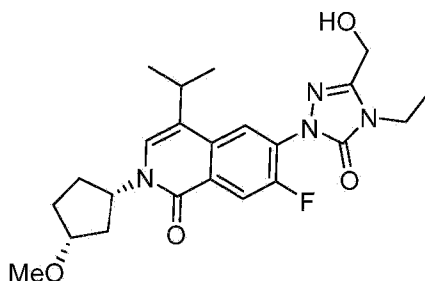
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-cloroanilina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{22}ClFN_4O_3$, 456.1; m/z encontrada, 457.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 4.71 (br s, 2H), 3.95 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.27 (td, $J=6.9, 13.4$ Hz, 1H), 2.32 (br s, 1H), 1.45 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.33 (dd, $J=3.9, 6.7$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.84 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 118: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



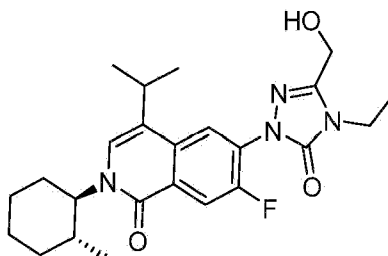
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 3-metilpiridin-2-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{24}FN_5O_3$, 437.2; m/z encontrada, 438.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (br d, $J=3.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=4.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.68 (br s, 2H), 3.94 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.27 (td, $J=6.8, 13.6$ Hz, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J=7.0$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.84 (br s, 1F) ppm.

Ejemplo 119: 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-metoxiciclopentilo)isoquinolin-1(2H)-ona racémica



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 103, Pasos A-B; usando 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando clorhidrato de (cis)-3-metoxiciclopentanamina en lugar de 2-aminobenzotrifluoruro en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{29}FN_4O_4$, 444.2; m/z encontrada, 445.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.78-5.68 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.93 (q, $J=7.3$ Hz, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (td, $J=6.7, 13.6$ Hz, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.39 (ddd, $J=5.4, 10.4, 15.3$ Hz, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.10 (br dd, $J=7.2, 11.6$ Hz, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.31 (dd, $J=3.9, 6.7$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.93 (dd, $J=7.3, 11.7$ Hz, 1F) ppm.

Ejemplo 120: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona

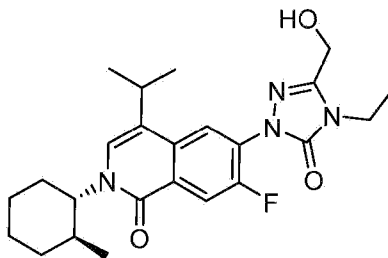


Paso A. Trans-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona racémica. A una solución agitada de clorhidrato de trans-2-metil-ciclohexilamina (369 mg, 2,47 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió Et_3N (0,34 ml, 2,47 mmol) a 0° C, seguido de la adición de $AlMe_3$ (2 M en tolueno, 0,93 ml, 1,86 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se añadió una solución de DCM (2 ml) de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4, 270 mg, 0,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (5 ml) y se agitó a 90° C durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía

ultrarrápida (SiO₂, 0-50% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma de color amarillo claro (325 mg, 99%). MS (ESI): masa calc. para C₃₁H₃₇FN₄O₃, 532.3; m/z encontrada, 533.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.86 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.30-3.14 (m, 1H), 1.88 (br s, 4H), 1.77 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.39-1.35 (m, 3H), 1.34 (s, 2H), 1.30 (dd, J=2.3, 6.7 Hz, 6H), 0.73 (d, J=6.4 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -121.85 (br dd, J=7.0, 11.4 Hz, 1F) ppm.

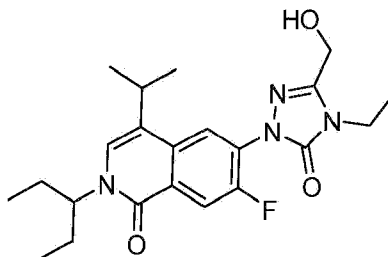
Paso B. 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de trans-6-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona racémica (325 mg, 0,6 mmol) en DCM (4 ml) a -78° C, se le añadió BCl₃ (1 M en tolueno, 3,05 ml, 3,05 mmol). La reacción se agitó a -78° C durante 1 h. La mezcla se inactivó con MeOH (2 ml) a -78° C. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente: 0-50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto de racemato trans en forma de polvo blanco (230 mg, rendimiento: 80,40%). El producto racémico se separó por SFC quiral: (Columna: (S,S)Whelk-01 100x4,6 mm I.D., 5 µm; fase móvil: CO₂ (A) -IPA (0,05% de DEA) (B); isocrática: 40% de B en A; caudal: 2,5 ml/min; temp. columna: 40° C; ABPR: 100 bar.) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (56,5 mg, rendimiento: 21%). [99% ee, tiempo de retención 2,280 min; método analítico SFC: (S,S)Whelk-01_IPA(DEA)_4]. MS (ESI): masa calc. para C₂₄H₃₁FN₄O₃, 442.2; m/z encontrada, 443.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J=11.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.85-4.72 (m, 1H), 4.70 (br d, J=3.8 Hz, 2H), 3.93 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.29 (br s, 1H), 1.91 (br d, J=10.3 Hz, 3H), 1.80 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.44 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.36-1.34 (m, 1H), 1.33 (dd, J=2.3, 6.8 Hz, 6H), 1.27 (br s, 1H), 0.76 (d, J=6.5 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -121.89 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 121: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2S*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona



En la separación para 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona (Ejemplo 120) por SFC quiral: (Columna: (S,S)Whelk-01 100 x 4,6 mm I.D., 5 µm; fase móvil: CO₂ (A) -IPA (0,05% de DEA) (B); isocrática: 40% de B en A; caudal: 2,5 ml/min; temp. columna: 40° C; ABPR: 100 bar.), se obtuvo el compuesto del título como segundo producto: un sólido blanco (61,7 mg, rendimiento: 23%) [98% ee, tiempo de retención 2,662 min; método analítico SFC: (S,S)Whelk-01_IPA(DEA)_4]. MS (ESI): masa calc. para C₂₄H₃₁FN₄O₃, 442.2; m/z encontrada, 443.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J=11.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.93 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.24 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 2.38 (br s, 1H), 1.91 (br d, J=8.5 Hz, 3H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.54 (br s, 2H), 1.44 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.36-1.34 (m, 1H), 1.33 (dd, J=2.3, 6.8 Hz, 6H), 1.28 (br d, J=15.1 Hz, 1H), 0.76 (d, J=6.5 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -121.87 (s, 1F) ppm.

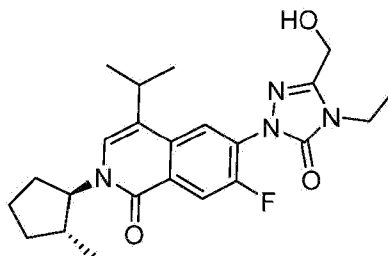
Ejemplo 122: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(pentan-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 3-aminopentano en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para

$C_{22}H_{29}FN_4O_3$, 416.2; m/z encontrada, 417.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40-8.20 (m, 1H), 8.08-7.90 (m, 1H), 6.82 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.94 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.36-3.15 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.69 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 1.47-1.40 (m, 3H), 1.36-1.25 (m, 6H), 0.91-0.79 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.54--121.75 (m, 1F) ppm.

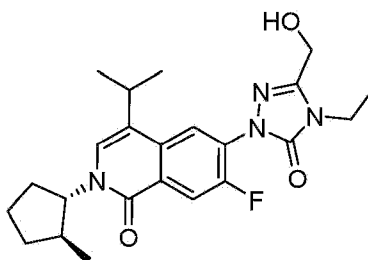
Ejemplo 123: 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona



Paso A. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona racémica y diastereomérica. A una solución agitada de clorhidrato de 2-metilciclopentanamina (248 mg, 1,83 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió Et_3N (0,38 ml, 2,74 mmol) a 0° C, seguido de la adición de AIMes (2 M en tolueno, 0,69 ml, 1,38 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se añadió una solución de DCM (3 ml) de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4, 200 mg, 0,46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (6 ml) y se agitó a 50° C durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-50% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (201,9 mg, 85%). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{35}FN_4O_3$, 518.2; m/z encontrada, 519.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (br d, $J=10.8$ Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 5H), 6.92 (br d, $J=3.3$ Hz, 1H), 5.51-4.93 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.32-3.18 (m, 1H), 2.26-2.03 (m, 3H), 1.91-1.67 (m, 3H), 1.39 (br t, $J=7.1$ Hz, 4H), 1.35-1.29 (m, 6H), 1.02 (br d, $J=6.2$ Hz, 2H), 0.72 (br d, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.70--121.95 (m, 1F) ppm.

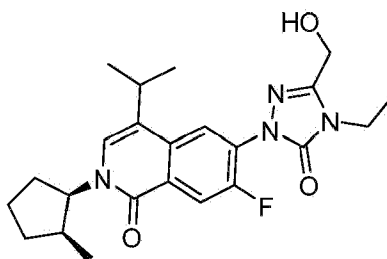
Paso B. 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona. A una solución agitada de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona racémica y diastereomérica (201,9 mg, 0,4 mmol) en DCM (6 ml) a -78° C se le añadió BCl_3 (1 M en tolueno, 3,0 ml, 3,0 mmol). La reacción se agitó a -78° C durante 1 h. La mezcla se inactivó con MeOH (2 ml) a -78° C. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Fase estacionaria: Boston Prime C18, 5 μm , 150 x 30 mm; Fase móvil: agua (0,05% de $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 50-80% de B en A durante 7 min, caudal: 25 ml/min) para dar la mezcla diastereomérica de racemato como un polvo blanco (90,1 mg, rendimiento: 54%). La mezcla diastereomérica de racemato se separó por SFC quiral: SFC quiral: (Columna: Chiralpak AS-3 100x4,6 mm I.D., 3 μm ; Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (0,05% de DEA); Gradiente: del 5% al 40% de B en 4 min y mantener 40% durante 2,5 min, luego 5% de B durante 1,5 min; Caudal: 2,8 ml/min; Temp. columna: 35° C; ABPR: 1500 psi.) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (11,5 mg, rendimiento: 13%). [99,5% ee, tiempo de retención 1,808 min, método analítico SFC: AS_ETOH_DEA_5_40_28ML_8 MIN]. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{29}FN_4O_3$, 428.2; m/z encontrada, 429.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.01 (q, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.94 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.24 (td, $J=6.8$, 13.6 Hz, 1H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.04 (dt, $J=6.5$, 12.4 Hz, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.40 (br d, $J=9.3$ Hz, 1H), 1.33 (dd, $J=3.8$, 6.8 Hz, 6H), 1.02 (d, $J=6.5$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.75 (br s, 1F) ppm.

Ejemplo 124: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona



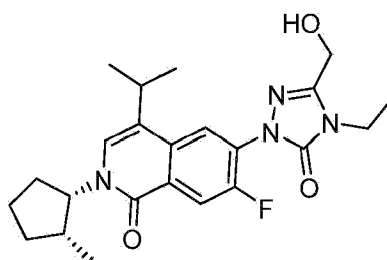
En la separación de la mezcla diastereomérica racémica de 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona (Ejemplo 123, 90,1 mg) por SFC quiral: (Columna: Chiralpak AS-3 100x4,6 mm I.D., 3 um; Fase móvil: A: CO₂ B: etanol (0,05% de DEA); Gradiente: del 5% al 40% de B en 4 min y mantener al 40% durante 2,5 min, luego 5% de B durante 1,5 min; Caudal: 2,8 ml/min; Temp. columna: 35° C; ABPR: 1500 psi.), el compuesto del título se obtuvo como segundo producto: un sólido blanco (14,4 mg, rendimiento: 16%) [97,9% ee, tiempo de retención 1,889 min; método analítico SFC: AS_ETOH_DEA_5_40_28ML_8 MIN]. MS (ESI): masa calc. para C₂₃H₂₉FN₄O₃, 428.2; m/z encontrada, 429.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J=11.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.00 (q, J=8.9 Hz, 1H), 4.69 (br d, J=3.3 Hz, 2H), 3.93 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.24 (td, J=6.8, 13.7 Hz, 1H), 2.48 (br s, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 3H), 1.42-1.38 (m, 1H), 1.33 (dd, J=3.5, 6.8 Hz, 6H), 1.02 (d, J=6.5 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -121.66 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 125: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona



En la separación de la mezcla diastereomérica racémica de 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona (Ejemplo 123, 90,1 mg) por SFC quiral: (Columna: Chiralpak AS-3 100 x 4,6 mm I.D., 3 um; Fase móvil: A: CO₂ B: etanol (0,05% de DEA); Gradiente: del 5% al 40% de B en 4 min y mantener al 40% durante 2,5 min, luego 5% de B durante 1,5 min; Caudal: 2,8 ml/min; Temp. columna: 35° C; ABPR: 1500 psi.), el compuesto del título se obtuvo como tercer producto: un sólido blanco (11,1 mg, rendimiento: 12%) [98,9% ee, tiempo de retención 1,994 min; método analítico SFC: AS_ETOH_DEA_5_40_28ML_8 MIN]. MS (ESI): masa calc. para C₂₃H₂₉FN₄O₃, 428.2; m/z encontrada, 429.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.49-5.40 (m, 1H), 4.70 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.24 (td, J=6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.51 (td, J=7.6, 15.4 Hz, 1H), 2.29-2.16 (m, 2H), 2.08-1.93 (m, 3H), 1.83-1.69 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 3H), 1.42-1.39 (m, 1H), 1.32 (dd, J=1.8, 6.8 Hz, 6H), 0.73 (d, J=7.0 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -121.89 (s, 1F) ppm.

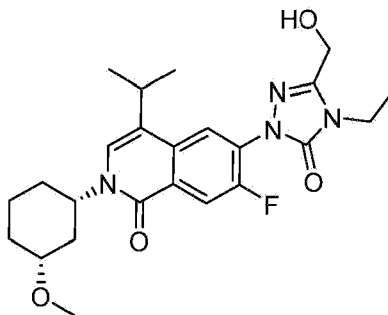
Ejemplo 126: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona



En la separación de la mezcla diastereomérica racémica de 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona (Ejemplo 123, 90,1 mg) por SFC quiral: (Columna: Chiralpak AS-3 100x4,6 mm I.D., 3 um; Fase móvil: A: CO₂ B: etanol (0,05% de DEA); Gradiente: del 5% al 40% de B en 4 min y mantener al 40% durante 2,5 min, luego 5% de B durante 1,5 min; Caudal: 2,8 ml/min; Temp.

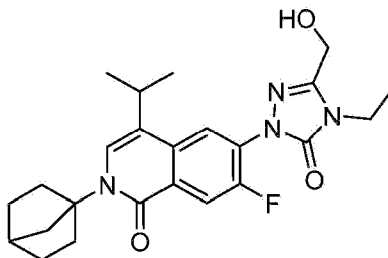
columna: 35° C; ABPR: 1500 psi.), se obtuvo el compuesto del título como cuarto producto: un sólido blanco (10,6 mg, rendimiento: 12%) [100% ee, tiempo de retención 2,034 min; método analítico SFC: AS_ETOH_DEA_5_40_28ML_8 MIN]. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{29}FN_4O_3$, 428.2; m/z encontrada, 429.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.45 (q, J=7.6 Hz, 1H), 4.70 (br d, J=4.3 Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.24 (td, J=6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 2H), 2.08-1.93 (m, 3H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 3H), 1.42-1.38 (m, 1H), 1.32 (dd, J=1.8, 6.8 Hz, 6H), 0.73 (d, J=7.0 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.89 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 127: 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-metoxiciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona racémica



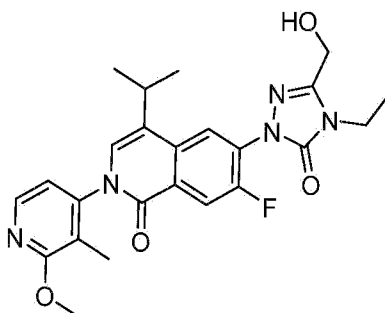
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 120, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando clorhidrato de cis-3-metoxi-ciclohexanamina en lugar de clorhidrato de trans-2-metil-ciclohexilamina en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{31}FN_4O_4$, 458.2; m/z encontrada, 459.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J=11.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.10-4.99 (m, 1H), 4.68 (br d, J=5.0 Hz, 2H), 3.93 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.43-3.32 (m, 4H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.35 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 2.18 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 3H), 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.31 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.26-1.20 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121.43 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 128: 2-(Biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2)-ona



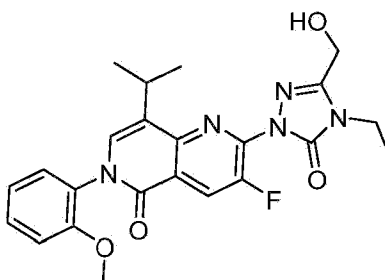
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 120, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando biciclo[2.2.1]heptan-1-amina en lugar de clorhidrato de trans-2-metil-ciclohexilamina en el paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{29}FN_4O_3$, 440.2; m/z encontrada, 441.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.69 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.93 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.22 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.39 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.56 (br s, 2H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.31 (d, J=6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -122.09 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 129: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-metoxi-3-metilpiridin-4-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A; usando DCE en lugar de DCM y calentando a 90° C durante 40 h en el paso A. MS (ESI): masa calc. para C₂₄H₂₆FN₅O₄, 467.2; m/z encontrada, 468.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.19-8.06 (m, 2H), 6.86 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.27 (td, J=6.9, 13.6 Hz, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.32 (d, J=6.8 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -120.39 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 130: 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



Paso A. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etoxivinil)-5-fluoro-N-(2-metoxifenil)nicotinamida. A una solución de 2-metoxianilina (318 mg, 2.58 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió una solución de tolueno (2 M) de AlMe₃ (1.55 ml, 3.10 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 min, después se añadió la solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etoxivinil)-5-fluoronicotinato de isopropilo (550 mg, 1.14 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 90° C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cuidadosamente solución acuosa de HCl (1 N, 3 ml). La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 0-50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma amarilla (480 mg, rendimiento: 63%). MS (ESI): masa calc. para C₂₉H₃₀FN₅O₅, 547.2; m/z encontrada, 548.3 [M+H]⁺.

Paso B. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. Se disolvió 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etoxivinil)-5-fluoro-N-(2-metoxifenil)nicotinamida (480 mg, 0.72 mmol) en AcOH (10 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 90° C durante toda la noche. La LCMS indicó el consumo casi completo del material de partida y la formación de un producto principal. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma amarilla (360 mg, rendimiento: 97%). MS (ESI): masa calc. para C₂₇H₂₄FN₅O₄, 501.2; m/z encontrada, 502.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.46 (dt, J=1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.85 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.89 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm.

Paso C. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-8-bromo-3-fluoro-6-(2-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (360 mg, 0.69 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NBS (123.5 mg, 0.69 mmol) a 0° C. Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente: 0-50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como sólido amarillo claro (190 mg,

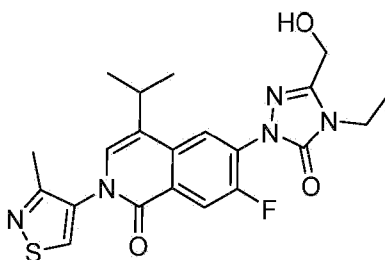
rendimiento: 45%). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}BrFN_5O_4$, 579.1; m/z encontrada, 580.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm.

Paso D. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-metoxifenil)-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una mezcla de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-8-bromo-3-fluoro-6-(2-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (190 mg, 0,31 mmol) y Na_2CO_3 (100 mg, 0,94 mmol) en 1,4-dioxano/agua (v/v, 4/1, 5 ml) se le añadió éster de pinacol del ácido isopropenil borónico (106 mg, 0,63 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.DCM$ (46 mg, 0,062 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se calentó a $90^\circ C$ durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 0-45% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma marrón (130 mg, rendimiento: 76%). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}FN_5O_4$, 541.2; m/z encontrada, 542.3 $[M+H]^+$.

Paso E. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-metoxifenil)-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (130 mg, 0,24 mmol) en THF (6 ml) se le añadió el catalizador de Wilkinson $[RhC(PPh_3)_3]$ (66,6 mg, 0,07 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con gas hidrógeno. La mezcla de la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (15 Psi) a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 0-40% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (90 mg, rendimiento: 69%). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{30}FN_5O_4$, 543.2; m/z encontrada, 544.2 $[M+H]^+$.

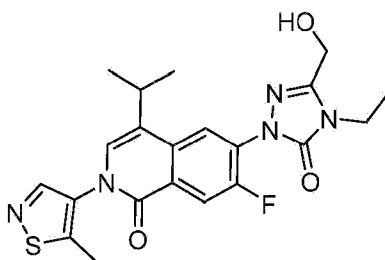
Paso F. 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución agitada de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (90 mg, 0,17 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió BCl_3 (1 M en tolueno, 0,91 ml, 0,91 mmol) a $-78^\circ C$. La mezcla de la reacción se agitó a $-78^\circ C$ durante 0,5 h. Se añadió cuidadosamente MeOH (3 ml). La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Fase estacionaria: Boston Prime C18, 5 μm , 150 x 30 mm; Fase móvil: agua (0,05% de $NH_3.H_2O$ +10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 45-75% de B en A durante 7 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (41 mg, rendimiento: 55%). MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{24}FN_5O_4$, 453.2; m/z encontrada, 454.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.46 (dt, $J=1.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=1.6, 7.7$ Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.69 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.93 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (spt, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.57 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -126.27 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 131: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona



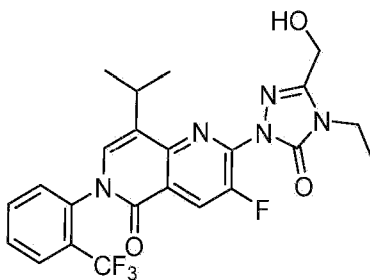
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 3-metilisotiazol-4-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_3S$, 443.1; m/z encontrada, 444.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 8.31 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.71 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.95 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.33-3.19 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (br t, $J=6.2$ Hz, 1H), 1.45 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.07 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 132: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 5-metilisotiazol-4-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}FN_5O_3S$, 443.1; m/z encontrada, 444.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 8.32 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.72 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.95 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.31-3.21 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.17 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 1.46 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.09 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 133: 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



Paso A. 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etoxivinil)-5-fluoro-N-(2-(trifluorometil)fenil)nicotinamida. A una solución agitada de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etoxivinil)-5-fluoro-N-(2-(trifluorometil)fenil)nicotinamida (1.2 g, 2.48 mmol) y 2-(trifluorometil)anilina (998 mg, 6.19 mmol) en THF (25 ml) se le añadió LiHMDS (1 M en THF, 7.4 ml, 7.4 mmol) gota a gota bajo nitrógeno a $-78^\circ C$. Después la mezcla de la reacción se calentó lentamente a $0^\circ C$ y se agitó a $0^\circ C$ durante 5 h. Se añadió solución acuosa de HCl (1 M, 8 ml). La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (5 ml) y se agitó a $90^\circ C$ durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 0-80% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma amarilla (700 mg, bruta). MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{27}F_4N_5O_4$, 585.2; m/z encontrada, 586.2 $[M+H]^+$.

Paso B. 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. Se disolvió 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etoxivinil)-5-fluoro-N-(2-(trifluorometil)fenil)nicotinamida (700 mg, bruta) en AcOH (10 ml). La mezcla de la reacción se agitó a $90^\circ C$ durante 16 h. La LCMS indicó un consumo casi completo del material de partida y la formación de un producto principal. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con agua, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 0-50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma amarilla (340 mg, rendimiento: 24% en dos pasos). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{21}F_4N_5O_3$, 539.2; m/z encontrada, 540.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.46 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 4H), 7.24 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.90 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.60 (s, 1F), -123.27 (s, 1F) ppm.

Paso C. 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-8-bromo-3-fluoro-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (340 mg, 0.61 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NBS (108.5 mg, 0.61 mmol) a $0^\circ C$. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , elución

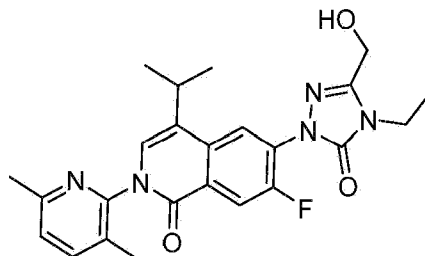
en gradiente: 0-50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma naranja (220 mg, rendimiento: 58%). MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{26}BrF_4N_5O_3$, 617.1; m/z encontrada, 618.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 5H), 4.64 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.52 (br s, 1F), -122.01 (br s, 1F) ppm.

Paso D. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una mezcla de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-8-bromo-3-fluoro-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (210 mg, 0.34 mmol) y Na_2CO_3 (108 mg, 1.02 mmol) en 1,4-dioxano/agua (v/v, 4/1, 5 ml) se le añadió éster de pinacol de ácido isopropenil borónico (114 mg, 0.68 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.DCM$ (50 mg, 0.068 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se calentó a 90° C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 0-45% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma amarilla (160 mg, rendimiento: 81%). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{25}F_4N_5O_3$, 579.2; m/z encontrada, 580.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.50 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.89 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.55 (s, 1F), -124.72 (br s, 1F) ppm.

Paso E. 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (160 mg, 0.276 mmol) en THF (10 ml) se le añadió el catalizador de Wilkinson $[RhC(PPh_3)_3]$ (76.6 mg, 0.082 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con gas hidrógeno. La mezcla de la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (15 Psi) a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , 0-35% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (100 mg, rendimiento: 62%). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{25}F_4N_5O_3$, 581.2; m/z encontrada, 582.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.49 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.90 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.67 (td, J=6.8, 13.6 Hz, 1H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.30 (dd, J=0.9, 6.9 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.62 (s, 1F), -125.29 (s, 1F) ppm.

Paso F. 2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución agitada de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (100 mg, 0.17 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió BCl_3 (1 M en tolueno, 0.95 ml, 0.95 mmol) a -78° C. La mezcla de la reacción se agitó a -78° C durante 0,5 h. Se añadió cuidadosamente MeOH (3 ml). La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Fase estacionaria: Boston Prime C18, 5 μm , 150 x 30 mm; Fase móvil: agua (0,05% de $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 45-75% de B en A durante 7 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (49 mg, rendimiento: 58%). MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{21}F_4N_5O_3$, 491.2; m/z encontrada, 492.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.88 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.48 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.94 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.66 (td, J=6.9, 13.6 Hz, 1H), 2.48 (br s, 1H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.29 (br d, J=6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.61 (s, 1F), -125.30 (br s, 1F) ppm.

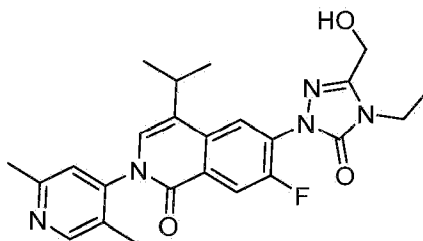
Ejemplo 134: 2-(3,6-Dimetilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 3,6-dimetilpiridin-2-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{26}FN_5O_3$, 451.2; m/z encontrada, 452.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J=11.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.68 (d, J=6.2 Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.3

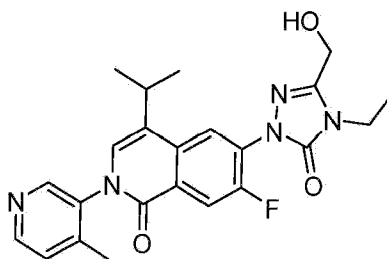
Hz, 2H), 3.26 (spt, J=6.7 Hz, 1H), 2.64-2.51 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.3 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -120.96 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 135: 2-(2,5-Dimetilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



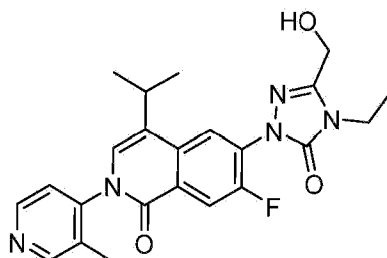
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2,5-dimetilpiridin-4-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A; usando DCE en lugar de DCM y calentando a 75° C durante 24 h en el paso A. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_3$, 451.2; m/z encontrada, 452.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J=11.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.95 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.27 spt, J=6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (br s, 1H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.32 (br d, J=5.7 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -120.06 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 136: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona



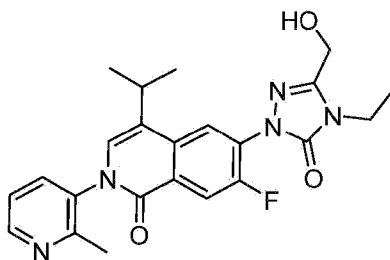
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 4-metilpiridin-3-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A; usando DCE en lugar de DCM y calentando a 85° C durante 4 h en el paso A. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3$, 437.5; m/z encontrada, 438.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56-8.49 (m, 2H), 8.17-8.08 (m, 2H), 7.34 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.94 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.25 (td, J=6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.92 (br s, 1H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.30 (dd, J=3.2, 6.6 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -120.15 (br s, 1F) ppm.

Ejemplo 137: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona



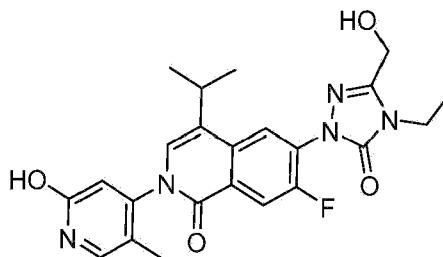
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 3-metilpiridin-4-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A; usando DCE en lugar de DCM y calentando a 85° C durante 24 h en el paso A. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3$, 437.2; m/z encontrada, 438.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.63 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.97 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.36-3.24 (m, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.46 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.34 (d, J=6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -120.00 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 138: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona



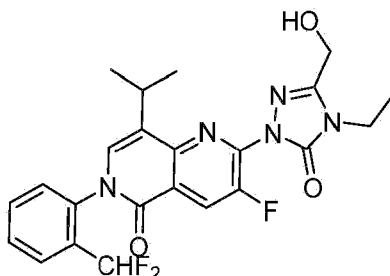
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-metilpiridin-3-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A; usando DCE en lugar de DCM y calentando a 90° C durante 24 h en el paso A. MS (ESI): masa calc. para C₂₃H₂₄FN₅O₃, 437.1; m/z encontrada, 438.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (dd, J=1.3, 4.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J=11.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=4.9, 7.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.95 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.28 (td, J=6.9, 13.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 4H), 1.46 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.33 (dd, J=1.6, 6.7 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -120.25 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 139: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-5-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A; usando DCE en lugar de DCM y calentando a 90° C durante 24 h en el paso A. MS (ESI): masa calc. para C₂₃H₂₄FN₅O₄, 453.1; m/z encontrada, 454.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.18 (br s, 1H), 8.30 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.95 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.27 (td, J=6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.52 (br s, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.33 (dd, J=2.1, 6.7 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -119.99 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 140: 6-(2-(Difluorometil)fenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



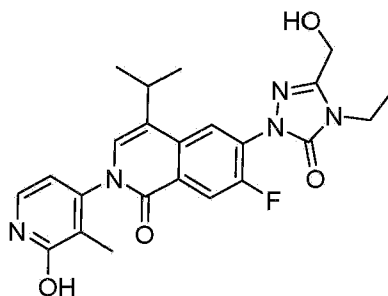
Paso A. 2-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-5H-pirano[4,3-b]piridin-5-ona. A un matraz cargado con 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinato de isopropilo (Producto intermedio 10, 1 g, 2,23 mmol), DPPF (61,7 mg, 111.30 μmol), [Pd(allyl)Cl]₂ (16,3 mg, 44,56 μmol), Cs₂CO₃ (1,45 g, 4,46 mmol) y 4 Å MS (1 g) en una caja de guantes se añadió lentamente con jeringuilla una solución de 3-metilbutanal (1,19 ml, 11,14 mmol) en dioxano (15 ml). La mezcla de la reacción se calentó a 100° C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, elución en gradiente: 10-25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el

compuesto del título como sólido amarillo claro (370 mg, 37,6% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{23}FN_4O_4$, 438.2; m/z encontrada, 439.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 7.31 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.88 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.44 (td, J=7.0, 13.8 Hz, 1H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.32 (d, J=6.9 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -122.48 (s, 1F) ppm.

Paso B. 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-(2-(difluorometil)fenil)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-5H-piridin-5-ona[4,3-b]piridina (150 mg, 0,34 mmol) y clorhidrato de 2-(difluorometil)anilina (152 mg, 0,85 mmol) en THF anhidro (6 ml) se le añadió un THF (1 M) de LiHMDS (1,01 ml, 1,01 mmol) bajo nitrógeno a -78° C. La mezcla de la reacción se agitó a -78° C durante 0,5 h, y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió HCl acuoso (1 M, 0,6 ml). La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en AcOH (5 ml) y se agitó a 90° C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , elución en gradiente: 0-50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como una goma de color amarillo claro (162,8 mg, 82,5% de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{30}H_{28}F_3N_5O_3$, 563.2; m/z encontrada, 564.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.72-7.57 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 6.83-6.46 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.90 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.67 (td, J=6.7, 13.6 Hz, 1H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.34-1.29 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -108.02 (br d, J=301.7 Hz, 1F), -121.04 (br d, J=301.7 Hz, 1F), -124.99 (s, 1F) ppm.

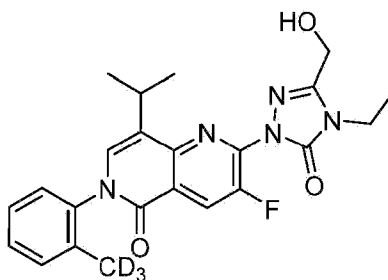
Paso C. 6-(2-(Difluorometil)fenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona. A una solución agitada de 2-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-(2-(difluorometil)fenil)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (162,8 mg, 0,28 mmol) en DCM (6 ml) se añadió BCl_3 (1 M en tolueno, 1,38 ml, 1,38 mmol) a -78° C. La mezcla de la reacción se agitó a -78° C durante 1 h. Se añadió cuidadosamente MeOH (2 ml). La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Fase estacionaria: Boston Prime C18, 5 μm , 150x30 mm; Fase móvil: agua (0,05% de $NH_3 \cdot H_2O$ +10 mM NH_4HCO_3) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 45-75% de B en A durante 7 min, caudal: 25 ml/min) para dar el compuesto del título como polvo blanco (43 mg, rendimiento: 33%). MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{22}F_3N_5O_3$, 473.2; m/z encontrada, 474.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.38 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.83-6.48 (m, 1H), 4.71 (br d, J=3.3 Hz, 2H), 3.95 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.71-3.62 (m, 1H), 2.32 (br s, 1H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.37-1.27 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -108.03 (br d, J=301.7 Hz, 1F), -120.92 (br d, J=301.7 Hz, 1F), -125.00 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 141: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-3-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2-(7-fluoro-4-isopropil-1-oxo-1H-isocromen-6-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Producto intermedio 4) y usando 2-metoxi-3-metilpiridin-4-amina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A; usando DCE en lugar de DCM y calentando a 90° C durante 25 h en el paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{24}FN_5O_4$, 453.5; m/z encontrada, 454.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.56 (br s, 1H), 8.31 (d, J=11.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.32 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.03-3.86 (m, 2H), 3.36-3.21 (m, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.33 (dd, J=3.2, 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -120.09 (s, 1F) ppm.

Ejemplo 142: 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-D3-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, Pasos A-B, usando 5-((benziloxy)methyl)-4-ethyl-2-(7-fluoro-4-isopropyl-1-oxo-1H-isocromen-6-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (Producto intermedio 4) y usando 2-(metil-D₃)anilina en lugar de 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para C₂₃H₂₁D₃FN₅O₃, 440.2; m/z encontrada, 441.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.70 (br d, J=5.0 Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.75-3.62 (m, 1H), 2.40 (br s, 1H), 1.45 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.31 (dd, J=1.8, 6.9 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -125.68 (br s, 1F) ppm.

Datos biológicos

Las actividades inhibitoras de DHODH de los compuestos de los Ejemplos 1-142 se evaluaron usando los siguientes ensayos. Los valores de concentración inhibitora semimáxima (IC₅₀) se resumen en la Tabla 3.

Ensayos biológicos

Ensayo in vitro: Ensayo enzimático de DHODH

El siguiente ensayo se denomina en la presente "Ensayo enzimático de DHODH". Para detectar las actividades de la enzima DHODH, se añade dicloroindofenol (DCIP) como aceptor final de electrones en el ensayo. El DCIP puede aceptar electrones de la coenzima Q reducida generada en el ensayo, o del dihidroorotato (DHO) a través de FMN uniéndose presumiblemente al bolsillo de la ubiquinona. Las soluciones de DCIP son azules, con una absorbancia intensa en torno a 600 nm, pero se vuelven incoloras tras la reducción (J. Biol. Chem. (1986) 261, 11386). El tampón de ensayo contenía 50 mM HEPES, pH 7,5, 150 mM NaCl, 0,5 mM EDTA y 0,1% de Triton X-100 en agua MilliQ. El sustrato, consistente en 20 mM DHO, 5 mM CoQ₆ y 1 mM DCIP en tampón de ensayo, inicia la reacción. El ensayo se realiza en modo de punto final inactivando la reacción con brequinar, un potente inhibidor de DHODH. Las mediciones de absorbancia se obtuvieron usando el espectrofotómetro de lectura en placa BMG Phera Star. La DHODH humana purificada se adquirió a Proteros (Nº de cat. PR-0044). Los productos químicos se adquirieron de Sigma-Aldrich, Teknova y Avanti Polar Lipids. La manipulación de líquidos se realizó usando Labcyte Echo y Formulatrix Tempest.

Ensayo in vitro: Ensayo celular MOLM-13

El siguiente ensayo se denomina en la presente "Ensayo celular MOLM-13". Las células MOLM-13 se obtuvieron de DSMZ y se mantuvieron en RPMI 1640+Glutamax+25 mM HEPES (Invitrogen, número de catálogo 72400) suplementado con un 10% de suero fetal bovino inactivado por calor (FBS; Invitrogen, número de catálogo 16140). El día antes de la preparación del ensayo, las células se sedimentaron, se volvieron a suspender en medio nuevo, se contaron y se sembraron a 0,4x10⁶ células/ml en un matraz T150. El día del ensayo, las células se sedimentaron, se volvieron a suspender en medio nuevo, se contaron y se sembraron a 5.000 células/pocillo en microplacas blancas opacas de 96 pocillos tratadas con cultivo tisular (Perkin Elmer, número de catálogo 6005680). Las células se expusieron a diferentes concentraciones de compuestos de prueba a 37° C, 5% de CO₂ durante 72 horas inmediatamente después de la siembra. La viabilidad celular se adquirió en un lector multimarcador Perkin Elmer Envision 2104 usando el ensayo CellTiter-Glo (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Tabla 3

Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	MOLM-13 IC ₅₀ (nM)	hDHODH IC ₅₀ (nM)
1	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	6	9.89
2	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	40	75.9

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del Compuesto	MOLM-13 IC ₅₀ (nM)	hDHODH IC ₅₀ (nM)
3	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	2	3.46
4	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;	100	177
5	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.9	1.29
6	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	1	1.94
7	2-(2,6-Diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;	2	0.965
8	2-(2,6-Diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.7	0.839
9	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-4-ciclopropil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	5	11.5
10	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	100	344
11	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	0.2	0.222
12	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;	2	2.29
13	2-(6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)benzonitrilo;	6	5.49
14	2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.4	0.724
15	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.4	0.634
16	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-iodoisoquinolin-1(2H)-ona;	300	1183
17	2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;	3	3.21
18	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;	30	80.7
19	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;	4	4.96
20	4-Etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)ftalazin-1(2H)-ona;	100	83.5
21	4-Etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona;	10	31.2
22	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.2	0.396
23	2-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	3	3.57

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del Compuesto	MOLM-13 IC ₅₀ (nM)	hDHODH IC ₅₀ (nM)
24	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;	1	1.65
25	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(2-hidroxipropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	NT	4264
26	4-(Dimetilamino)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;	20	46.5
27	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;	NT	0.32
28	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;	NT	5.03
29	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;	NT	82.6
30	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;	NT	3480
31	2-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	6	0.764
32	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;	2	1.01
33	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-metil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;	>100	240
34	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;	4	1.97
35	6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;	1	1.15
36	6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5 (6H)-ona;	0.4	0.356
37	(S)-2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5 (6H)-ona;	3	1.88
38	(R)-2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5 (6H)-ona;	0.5	0.464
39	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metiltiazol-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	40	13
40	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5 (6H)-ona;	0.8	0.802

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del Compuesto	MOLM-13 IC ₅₀ (nM)	hDHODH IC ₅₀ (nM)
41	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1 (2H)-ona;	2	2.98
42	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1 (2H)-ona;	0.9	1.69
43	2-(2-Cloro-5-metilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.4	0.917
44	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1 (2H)-ona;	0.7	2.22
45	2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.3	1.41
46	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.3	0.746
47	2-(2-Cloro-5-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.7	1.21
48	racémica-4-(sec-Butil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona;	0.6	0.907
49	2-(3-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	2	1.09
50	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	7	2.75
51	2-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il) isoquinolin-1(2H)-ona;	0.1	0.267
52	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.1	0.265
53	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona;	0.7	0.778
54	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;	0.4	0.433
55	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona racémica ;	0.5	1.2
56	(S*)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;	2	2.31
57	(R*)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;	1	1.15

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	MOLM-13 IC ₅₀ (nM)	hDHODH IC ₅₀ (nM)
58	2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;	4	8.81
59	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	5	2.23
60	2-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il) isoquinolin-1(2H)-ona;	4	0.286
61	2-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	2	0.617
62	2-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	2	0.836
63	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	2	2.76
64	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	0.5	0.459
65	2-(2-Cloro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il) isoquinolin-1(2H)-ona;	20	1.65
66	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.3	<0.169
67	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	0.9	0.605
68	2-(2,5-Difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	3	2.2
69	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	0.7	0.435
70	2-(2-Cloro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.4	0.24
71	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il) isoquinolin-1(2H)-ona;	10	2.02
72	2-(2,5-Difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	2	0.946
73	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.7	0.562
74	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	7	2.24

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	MOLM-13 IC ₅₀ (nM)	hDHODH IC ₅₀ (nM)
75	2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	1	0.58
76	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	4	1.5
77	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	3	1.86
78	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	20	2.34
79	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-metil-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;	10	17.1
80	2-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	0.3	0.273
81	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.3	0.226
82	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.09	0.249
83	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.2	0.444
84	2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	70	6.58
85	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	20	6.55
86	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	3	1.19
87	2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.9	0.292
88	Racémica-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1, 1, 1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.9	0.52
89	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etilfenil)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	2	1.21
90	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxipiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	NT	20.7
91	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	30	6.05

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del Compuesto	MOLM-13 IC ₅₀ (nM)	hDHODH IC ₅₀ (nM)
92	2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	>100	14.8
93	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(metil-d3)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.6	0.463
94	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpirimidin-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	>100	566
95	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;	1	0.772
96	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	9	6.14
97	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpirazin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	>100	>10000
98	2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	50	6.29
99	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;	7	6.1
100	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpiridazin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	>100	70.7
101	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.4	1.19
102	(R)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.3	0.26
103	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.3	0.669
104	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilpirimidin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	>100	43.5
105	2-(2-(Difluorometil)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	0.2	0.528
106	2-(3-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	10	4.88
107	2-Ciclohexil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	6	2.07
108	2-(3-Cloro-6-metilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	6	3.07
109	2-Ciclopentil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	9	5.37
110	2-(3-Cloro-4-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	20	10.4

(continuación)

Ejemplo Nº	Nombre del Compuesto	MOLM-13 IC ₅₀ (nM)	hDHODH IC ₅₀ (nM)
111	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R,2S)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.7	3.54
112	2-(1,3-Dimetoxipropan-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	30	35.3
113	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	3	2.1
114	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S,2R)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;	3	11.6
115	2-(Ciclopropilmetil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	80	50.9
116	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(1-metoxibutan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	20	30.7
117	2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;	0.3	0.418
118	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	10	14.8
119	Racémica 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-metoxiciclopentil) isoquinolin-1(2H)-ona;	10	10.1
120	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;	1	1.68
121	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2S*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;	4	7.41
122	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(pentan-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;	10	13.4
123	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;	9	16.8
124	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;	0.9	1.36
125	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;	6	15.5
126	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;	1	1.32
127	Racémica 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-metoxiciclohexil) isoquinolin-1(2H)-ona;	>100	181

(continuación)

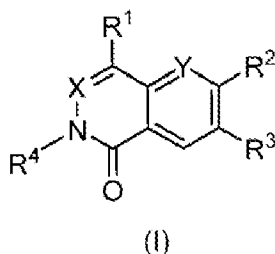
Ejemplo N°	Nombre del Compuesto	MOLM-13 IC ₅₀ (nM)	hDHODH IC ₅₀ (nM)
128	2-(Biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2 <i>H</i>)-ona;	7	19
129	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)is oquinolin-1(2 <i>H</i>)-ona;	50	29.2
130	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5(6 <i>H</i>)-ona;	0.9	0.885
131	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2 <i>H</i>)-ona;	50	33.7
132	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2 <i>H</i>)-ona;	4	3.72
133	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6 <i>H</i>)-ona;	2	NT
134	2-(3,6-Dimetilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2 <i>H</i>)-ona;	8	NT
135	2-(2,5-Dimetilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2 <i>H</i>)-ona;	50	6.93
136	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2 <i>H</i>)-ona;	8	4.79
137	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2 <i>H</i>)-ona;	8	8.08
138	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2 <i>H</i>)-ona;	>100	80.4
139	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-5-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2 <i>H</i>)-ona;	>100	35.4
140	6-(2-(Difluorometil)fenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5 (6 <i>H</i>)-ona;	1	1.13
141	6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-3-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1 (2 <i>H</i>)-ona; y	>100	10.5
142	2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(<i>o</i> -D3-tolil)-1,6-naftiridin-5(6 <i>H</i>)-ona.	0.4	0.623
NT significa No Probado.			

Una realización adicional de la presente invención es un compuesto seleccionado de entre los compuestos mostrados anteriormente en la Tabla 3 que tienen un valor de IC₅₀ (nM) de 0,7 o menos de acuerdo con el Ensayo Enzimático DHODH, y/o un valor de IC₅₀ (nM) de 0,6 o menos de acuerdo con el Ensayo Celular MOLM-13; y, opcionalmente, una o más de las sales farmacéuticamente aceptables, isótopos, N-óxidos, solvatos y estereoisómeros de los mismos. Una realización adicional de la presente invención es un compuesto seleccionado de entre los compuestos mostrados anteriormente en la Tabla 3 que tienen un valor de IC₅₀ (nM) de 0,5 o menos de acuerdo con el ensayo enzimático DHODH, y/o un valor de IC₅₀ (nM) de 0,4 o menos de acuerdo con el ensayo celular MOLM-13; y, opcionalmente, una o más de las sales farmacéuticamente aceptables, isótopos, N-óxidos, solvatos y estereoisómeros de los mismos. Una realización adicional de la presente invención es un compuesto seleccionado de entre los compuestos mostrados anteriormente en la Tabla 3 que tienen un valor de IC₅₀ (nM) de 0,4 o menos (o de 0,1 a 0,4) de acuerdo con el Ensayo Enzimático DHODH (es decir, seleccionado entre los compuestos 11, 81, 70, 82,

- 102, 52, 51, 80, 60, 87, 27, 36, 22); o un valor de IC_{50} (nM) de 0,2 o menos (o de 0,01 a 0,2) de acuerdo con el ensayo celular MOLM-13 (es decir, seleccionado entre los compuestos 82, 52, 51, 11, 22, 83, 105); y, opcionalmente, una o más de las sales farmacéuticamente aceptables, isótopos, N-óxidos, solvatos y estereoisómeros de los mismos. Una realización adicional de la presente invención es un compuesto seleccionado de entre los compuestos mostrados anteriormente en la Tabla 3 que tienen un valor de IC_{50} (nM) de 0,4 o menos (o de 0,1 a 0,4) de acuerdo con el Ensayo Enzimático DHODH, y un valor de IC_{50} (nM) de 0,2 o menos (o de 0,01 a 0,2) de acuerdo con el Ensayo Celular MOLM-13 (es decir, seleccionados entre los compuestos 82, 52, 51, 11, 22); y, opcionalmente, una o más de las sales farmacéuticamente aceptables, isótopos, N-óxidos, solvatos y estereoisómeros de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tenga la estructura de la Fórmula (I):



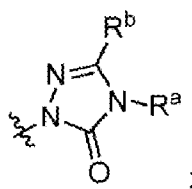
en donde

X es CH o N;

Y es CH o N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; alqueno C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; haloalqueno C₂₋₆; N(CH₃)₂; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con alquilo C₁₋₆; y fenilo;

R² es



en donde

R^a se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;

R^b es alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo, CN, Oalquilo C₁₋₆, Ohaloalquilo C₁₋₆ y Ocicloalquilo C₃₋₆;

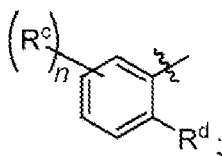
R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, CH₃, y OCH₃;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

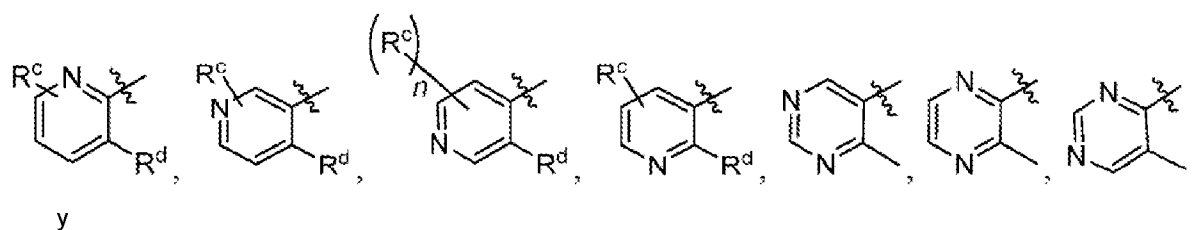
(a) alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos OCH₃; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con CH₃, o OCH₃; CH₂-cicloalquilo C₃₋₆; y



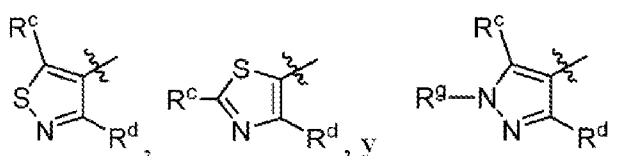
(b)



(c)



15
y
(d)



25
en donde

30 cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; NO₂; OH; O-CH₂CH₂OH; y Oalquilo C₁₋₆;

35 R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; CN; y Oalquilo C₁₋₆;

40 R^g se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃, y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; y haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH₃; y
n es 1, o 2;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero del mismo.

50 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es:

(a) CH; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo;

45 (b) N; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo.

50 3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde Y es:

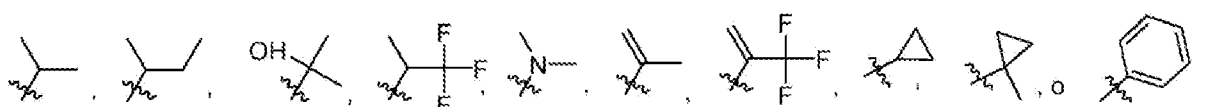
(a) N; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo; o

55 (b) CH; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo.

60 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R¹ es:

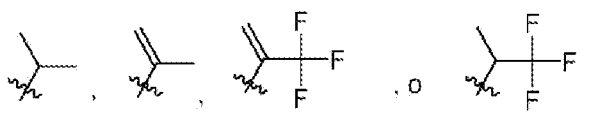
(a) alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con OH, u OCH₃; alqueno C₂₋₄; haloalquilo C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄ sustituido con OH, u OCH₃; haloalqueno C₂₋₄; N(CH₃)₂; ciclopropilo; ciclopropilo sustituido con alquilo C₁₋₄; o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo;

(b) CH₃, CH₂CH₃,



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo; o

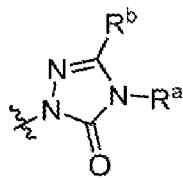
(c)



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^2 es:

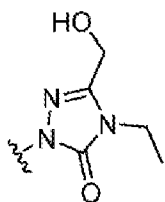
(a)



en donde

R^b es alquilo C_{1-4} sustituido con OH, halo, CN, Oalquilo C_{1-4} , Ohaloalquilo C_{1-4} o Ocicloalquilo C_{3-6} ; y R^a es alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo.

(b)



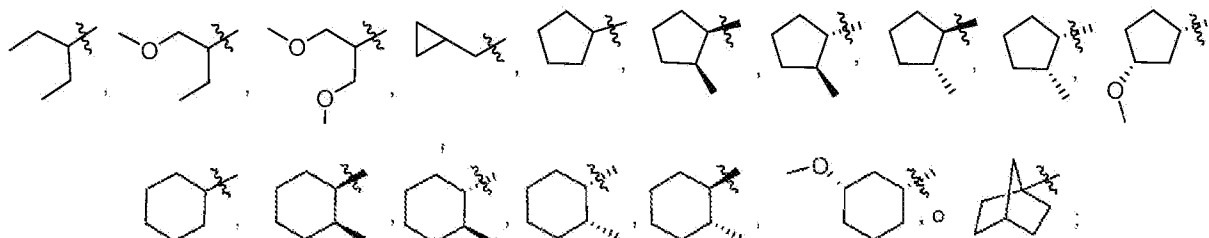
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^3 es:

- (a) H; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo;
- (b) F; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo;
- (c) CH_3 ; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo;
- (d) OCH_3 ; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo.

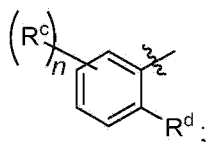
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^4 es:

(a)



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo.

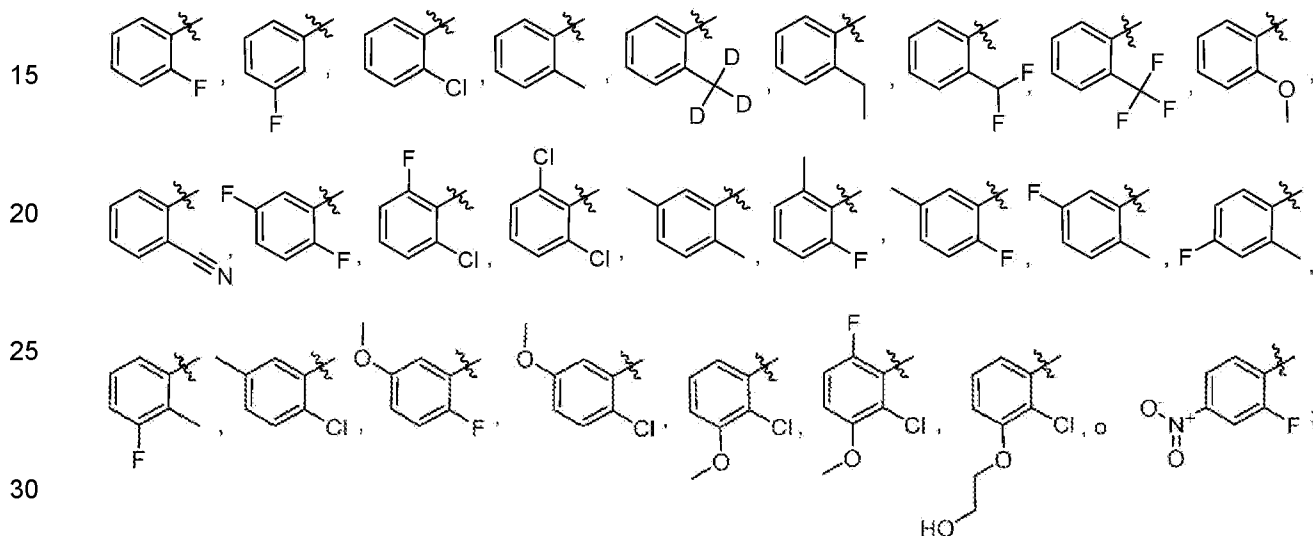
(b)



en donde

5 cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, NO₂, O-CH₂CH₂OH, y Oalquilo C₁₋₄;
R^d se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄, CN y Oalquilo C₁₋₆; y
n es 1, o 2;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo;
(c)



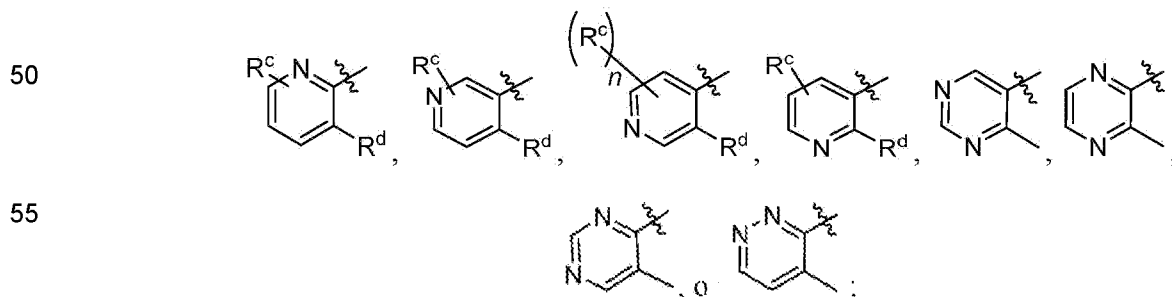
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo; o (d)



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo; o

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^4 es:

(a)

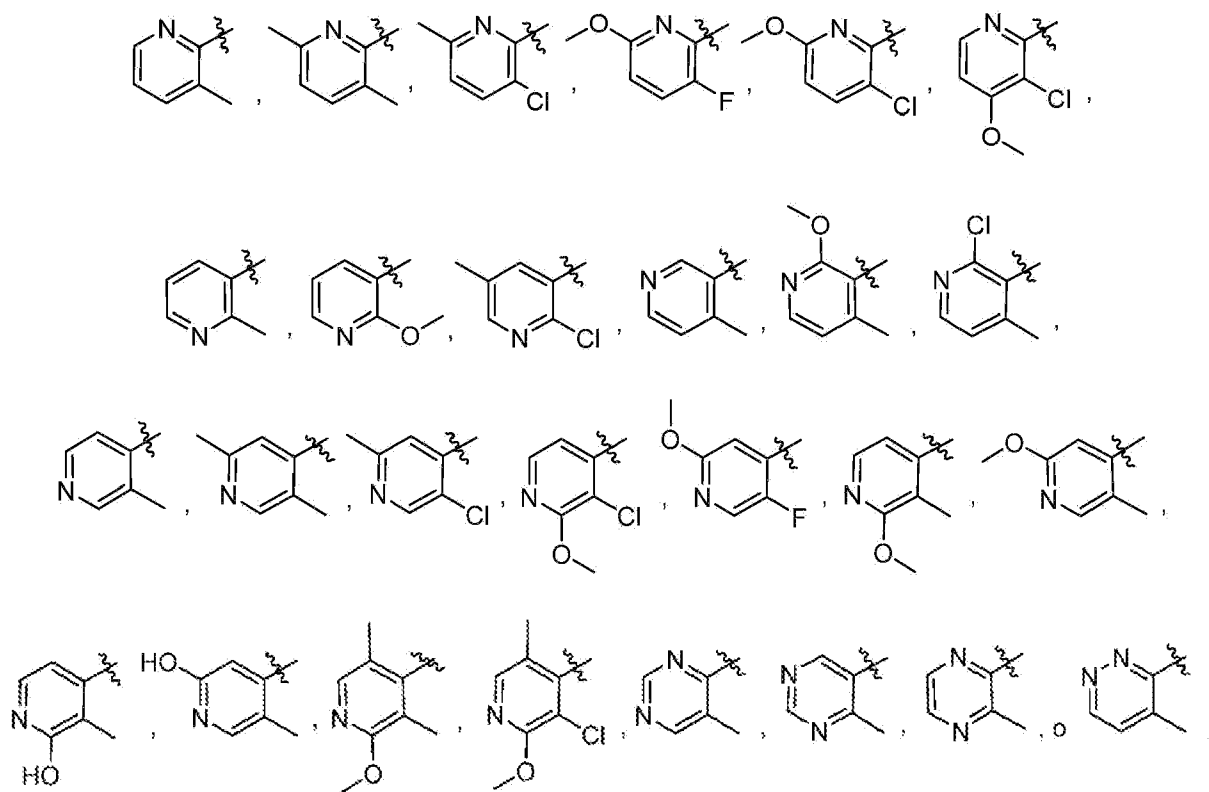


en donde

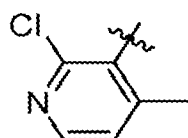
cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, O alquilo C₁₋₄ y OH;
R^d se selecciona del grupo que consiste en: halo, alquilo C₁₋₄ y Oalquilo C₁₋₄; y
n es 1, o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo;

(b)



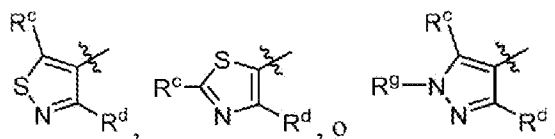
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo; o
(c)



; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^4 es:

(a)



en donde

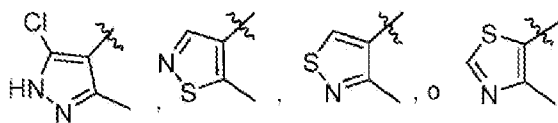
R^c es H o halo;

R^d es alquilo C_{1-4} ; y

R^g es H;

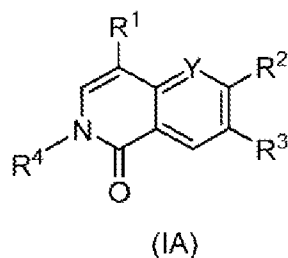
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo; o

(b)



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura de la Fórmula (IA):

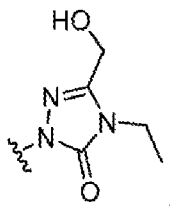


en donde

Y es CH o N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; alqueno C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; haloalqueno C₂₋₆; N(CH₃)₂; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con alquilo C₁₋₆; y fenilo;

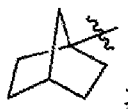
R² es



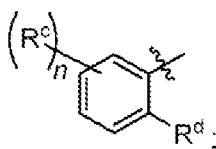
R³ se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, CH₃ y OCH₃;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

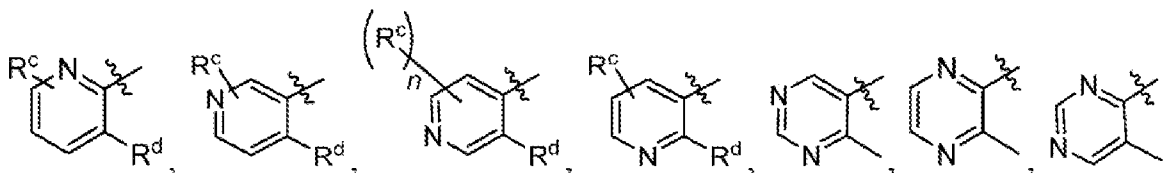
(a) alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos OCH₃; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con CH₃, o OCH₃; CH₂-cicloalquilo C₃₋₆; y



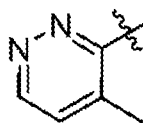
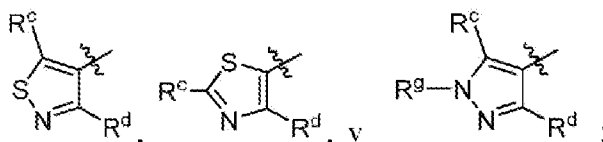
(b)



(c)



y

; y
(d)

en donde

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 , y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3 ; NO_2 ; OH; $O-CH_2CH_2OH$; y Oalquilo C_{1-6} ;

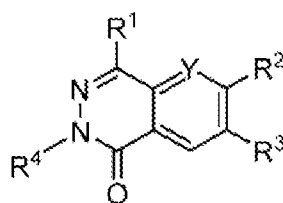
R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 , y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3 ; CN; y Oalquilo C_{1-6} ;

R^g se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 , y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; y haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3 ; y

n es 1, o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura de la Fórmula (IB):

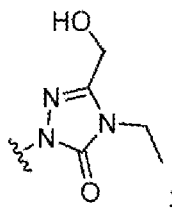


(IB)

en donde

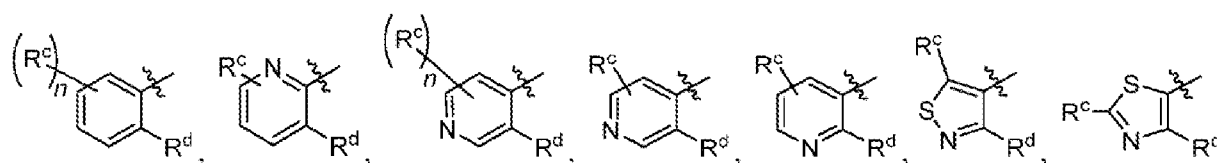
Y es CH o N:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y alqueno C_{2-6} ;
 R^2 es

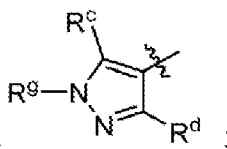


R^3 se selecciona del grupo que consiste en: H, halo y OCH_3 ;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



, y



en donde

R^c se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 , y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3 ; y NO_2 ;

R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 , y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3 ; CN; y alquilo C_{1-6} ;

R^g se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 , y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; y haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, y OCH_3 ; y

n es 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

(a)

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,6-Diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,6-Diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-4-ciclopropil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)benzonitrilo;

2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;

- 4-Etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-Etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 5 2-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 10 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(2-hidroxipropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 4-(Dimetilamino)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 15 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 2-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 20 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-6-(otolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-metil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;
 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;
 25 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 30 (S)-2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 (R)-2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metiltiazol-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 35 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 40 2-(2-Cloro-5-metilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 45 2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)-2-(otolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-5-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 50 Rácemica-4-(sec-Butil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(3-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 55 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 60 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(otolil)ftalazin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;
 65 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona racémica;

- (S*)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 (R*)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
- 5 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 10 2-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 15 2-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 20 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 25 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 30 2-(2,5-Difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 35 2-(2-Cloro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 40 2-(2,5-Difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 45 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 50 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 55 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-metil-4-(prop-1-en-2-il)-2-(otolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 60 2-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 65 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- Racémica-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-

- trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etilfenil)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 5 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxipiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 10 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(metild3)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpirimidin-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 15 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpirazin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 20 2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
- 25 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpiridazin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- (R)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 30 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilpirimidin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 35 2-(2-(Difluorometil)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(3-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-Ciclohexil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 40 2-(3-Cloro-6-metilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-Ciclopentil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 45 2-(3-Cloro-4-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R,2S)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(1,3-Dimetoxipropan-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 50 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S,2R)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 55 2-(Ciclopropilmetil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(1-metoxibutan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 60 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-metoxiciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona racémica;
- 65 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;

- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2S*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(pentan-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 5 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 10 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-metoxiciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona racémica;
 15 2-(Biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 20 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 25 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 2-(3,6-Dimetilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2,5-Dimetilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 30 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 35 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-5-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 40 6-(2-(Difluorometil)fenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-3-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona; y
 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-D₃-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 45 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo; o (b)
- 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 50 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 55 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazina-1(2H)-ona;
 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 60 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(otolil)ftalazina-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilftalazina-1(2H)-ona;
 65 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(metil-

d3)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

(R)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-

(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona; y

2-(2-(Difluorometil)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende: (A) un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo; y (B) por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,6-Diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2,6-Diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-4-ciclopropil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)benzonitrilo;

2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-iodoisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;

4-Etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)ftalazin-1(2H)-ona;

4-Etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona;

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-

isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-

metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(2-hidroxipropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

4-(Dimetilamino)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-metoxi-4-(prop-1-en-2-

- 5 ilftalazin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-7-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 2-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-metil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;
 10 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;
 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 15 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 (S)-2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 (R)-2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 20 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metiltiazol-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 25 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-5-metilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 30 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 35 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)-2-(otolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-5-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 racémica-4-(sec-Butil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona;
 40 2-(3-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 45 2-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(otolil)ftalazin-1(2H)-ona;
 50 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona racémica;
 (S*)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 55 (R*)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 60 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 65 2-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-

- (prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2,5-Difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2,5-Difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-metil-4-(prop-1-en-2-il)-2-(otolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 Racémica-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etilfenil)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxipiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(metil-d3)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpirimidin-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 5 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpirazin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 10 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpiridazin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 15 (R)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 20 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilpirimidin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(2-(Difluorometil)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(3-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 25 2-Ciclohexil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(3-Cloro-6-metilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 30 2-Ciclopentil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(3-Cloro-4-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R,2S)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 35 2-(1,3-Dimetoxipropan-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 40 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S,2R)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(Ciclopropilmetil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(1-metoxibutan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 45 2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 50 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-metoxiciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona racémica;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2S*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 55 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(pentan-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 60 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 65 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-

- metoxiciclohexil)Isoquinolin-1(2H)-ona racémica;
 2-(Biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 2-(3,6-Dimetilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2,5-Dimetilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-5-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(2-(Difluorometil)fenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-3-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona; y
 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-D3-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo; y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Por lo menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o al que se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno o afección médica que comprende la inhibición o alteración de la actividad de la enzima dihidroorotato oxigenasa en el sujeto.
16. Por lo menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el trastorno, enfermedad o afección médica se selecciona del grupo que consiste en: trastornos inflamatorios y trastornos autoinmunes.
17. Por lo menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el trastorno, enfermedad o afección médica es cáncer.
18. Por lo menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el trastorno, enfermedad o afección médica se selecciona del grupo que consiste en: linfomas, leucemias, carcinomas y sarcomas.
19. Por lo menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el trastorno, enfermedad o afección médica se selecciona del grupo que consiste en: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia de células T(aguda), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica B bisfenotípica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica granular grande, leucemia de células plasmáticas, y también síndrome mielodisplásico, que puede evolucionar a una leucemia mieloide aguda.
20. Por lo menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el trastorno, enfermedad o afección médica es leucemia mieloide aguda.
21. Por lo menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-20, en donde el por lo menos un

compuesto es:

- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 5 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 10 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(2,6-Diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 15 2-(2,6-Diclorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-4-ciclopropil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 20 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-oxo-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)benzonitrilo;
- 25 2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(prop-1-en-2-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;
- 30 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;
- 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;
- 4-Etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)ftalazin-1(2H)-ona;
- 4-Etil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)ftalazin-1(2H)-ona;
- 35 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3-fluorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 40 4-(Dimetilamino)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(o-tolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
- 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
- 45 2-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
- 50 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-metil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;
- 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;
- 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-(prop-1-en-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
- 55 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
- (S)-2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
- 60 (R)-2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(o-tolil)-8-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metiltiazol-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
- 65 ona;

- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
5 2-(2-Cloro-5-metilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
10 2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)-2-(otolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
2-(2-Cloro-5-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
15 racémica-4-(sec-Butil)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona;
2-(3-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
20 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
2-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
25 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(otolil)ftalazin-1(2H)-ona;
2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilftalazin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona racémica;
30 (S*)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
(R*)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;
2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(1-metilciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
35 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
2-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
40 2-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
2-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
45 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
2-(2-Cloro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
50 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
2-(2,5-Difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
55 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
2-(2-Cloro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
60 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
2-(2,5-Difluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
65 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

- 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 5 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 10 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-metil-4-(prop-1-en-2-il)-2-(otolil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 15 2-(2-Cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 20 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-metoxifenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 25 2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 30 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
2-(2,5-Dimetilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 35 Racémica-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2-etilfenil)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 40 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxipiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
- 45 2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(metil-d3)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 50 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpirimidin-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 55 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpirazin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 60 2-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
- 65 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpiridazin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
(R)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(o-tolil)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 60 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilpirimidin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 65 2-(2-(Difluorometil)fenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
2-(3-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-

- isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-Ciclohexil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(3-Cloro-6-metilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-Ciclopentil-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(3-Cloro-4-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R,2S)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(1,3-Dimetoxipropan-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S,2R)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(Ciclopropilmetil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(1-metoxibutan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2-Clorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-metoxiciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona racémica;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2S*)-2-metilciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(pentan-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1R*,2S*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((1S*,2R*)-2-metilciclopentil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-((cis)-3-metoxiciclohexil)isoquinolin-1(2H)-ona racémica;
 2-(Biciclo[2.2.1]heptan-1-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(5-metilisotiazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
 2-(3,6-Dimetilpiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-(2,5-Dimetilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(4-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(3-metilpiridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-4-isopropil-2-(2-metilpiridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-5-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-(2-(Difluorometil)fenil)-2-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;

5 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7-fluoro-2-(2-hidroxi-3-metilpiridin-4-il)-4-isopropilisoquinolin-1(2H)-ona; y

2-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoro-8-isopropil-6-(o-D3-tolil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, variante isotópica o N-óxido del mismo.

10