

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 951**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2011** **E 11745417 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014** **EP 2538787**

54 Título: **Triazolonas como inhibidores de sintasa de ácidos grasos**

30 Prioridad:

22.02.2010 US 306709 P
23.06.2010 US 357587 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.10.2014

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centreville
Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, US

72 Inventor/es:

ADAMS, NICHOLAS D.;
AQUINO, CHRISTOPHER JOSEPH;
CHAUDHARI, AMITA M.;
GHERGUROVICH, JONATHAN M.;
KIESOW, TERENCE JOHN;
PARRISH, CYNTHIA A.;
REIF, ALEXANDER JOSEPH y
WIGGALL, KENNETH

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 509 951 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

Triazolonas como inhibidores de sintasa de ácidos grasos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas triazolonas que son inhibidoras de sintasa de ácidos grasos (FAS), a composiciones farmacéuticas que las contienen, a procesos para su preparación, y a dichos compuestos para su uso en terapia para el tratamiento de cánceres.

Antecedentes

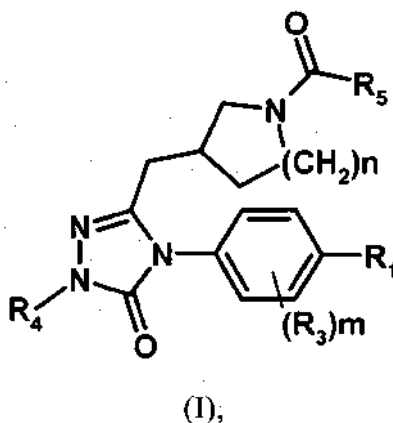
10 Los ácidos grasos tienen un papel clave en diversos procesos celulares incluyendo el bloqueo de construcciones de membranas, anclajes para el direccionamiento de proteínas de membrana, precursores en la síntesis de mensajeros lipídicos secundarios y como un medio para almacenar energía, Menendez JS y Lupu R, *Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis*, Nature Reviews Cancer, 7: 763-777 (2007). Los ácidos grasos pueden obtenerse a partir de la dieta o pueden sintetizarse *de novo* a partir de precursores de carbohidratos. La biosíntesis de los anteriores se cataliza a través de la FAS homodimérica multifuncional. La FAS sintetiza ácidos grasos de cadena larga utilizando, como cebador, acetil-CoA, y como donador de 2 carbonos, Malonil Co-A y como equivalentes reductores NADPH (Wakil S.J, Lipids, Structure and function of animal fatty acid synthase, 39: 1045-1053 (2004), Asturias FJ et al., Structure and molecular organization of mammalian fatty acid synthase, Nature Struct. Mol. Biol. 12:225-232 (2005), Maier T, et al., Architecture of Mammalian Fatty Acid Synthase at 4.5 Å Resolution, Science 311:1258-1262 (2006)).

20 La síntesis de ácidos grasos *de novo* es activa durante la embriogénesis y en los pulmones fetales donde los ácidos grasos se utilizan para la producción de tensoactivo pulmonar. En adultos, los tejidos humanos más habituales adquieren los ácidos grasos preferentemente a través de la dieta. Por lo tanto el nivel de la lipogénesis *de novo* y la expresión de enzimas lipogénicas es bajo (Weiss L, et al., Fatty-acid biosynthesis in man, a pathway of minor importance. Purification, optimal assay conditions, and organ distribution of fatty-acid synthase. Biological Chemistry Hoppe-Seyler 367(9):905-912 (1986)). Por otro lado, muchos tumores tienen altas tasas de síntesis de ácidos grasos *de novo* (Medes G, et al., Metabolism of Neoplastic Tissue. IV. A Study of Lipid Synthesis in Neoplastic Tissue Slices in Vitro, Can Res, 13:27-29, (1953)). Ahora se ha observado que la FAS se sobreexpresa en numerosos tipos de cánceres incluyendo cáncer de próstata, de ovario, colon, endometrio, pulmón, vejiga, estómago y riñón (Kuhajda FP, Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology, Nutrition; 16:202-208 (2000)). Esta expresión y función diferencial de FAS en células tumorales y normales proporciona una estrategia para la terapia contra el cáncer con la posibilidad de una ventana terapéutica sustancial.

30 La inhibición farmacológica y mediada por ARN pequeño de interferencia de FAS ha demostrado una inhibición preferencial de proliferación de células cancerosas. Adicionalmente estos inhibidores inducen a la apoptosis en células cancerosas *in vitro* y retrasan el crecimiento en tumores humanos en modelos murinos de xenoinjerto *in vivo* (Menendez JS y Lupu R, Nature Reviews Cancer, 7: 763-777 (2007)). Basándose en estos descubrimientos, se considera que la FAS es una posible diana principal de intervención antineoplásica.

Compendio de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), como se muestra a continuación



en donde,

40 R_1 es un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros que puede estar sustituido o sin sustituir, en el que sustituyentes adyacentes pueden formar juntos un anillo adicional opcionalmente sustituido de cinco o seis miembros que contiene 0-3 heteroátomos y de 0 a 2 dobles enlaces; cada R_3 se selecciona independientemente entre el grupo

que consiste en: halógeno, alquilo C1-6, hidroxilo y alcoxi;

R₄ es H o alquilo C1-6;

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C1-6, cicloalquilo C3-7, -Oalquilo C1-6, heterocicloalquilo C4-6, amino y alquilamino;

m es 0-3, n es 0-1;

5

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas, que comprenden compuestos de Fórmula (I) y vehículos farmacéuticamente aceptables.

Esta invención también se refiere a compuestos para su uso en métodos para el tratamiento del cáncer que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) a un ser humano que lo necesita.

10

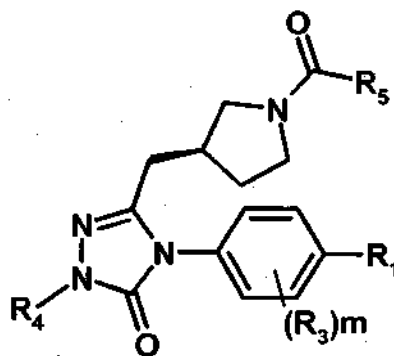
Esta invención también se refiere a compuestos para su uso en métodos de tratamiento del cáncer que comprenden co-administrar un compuesto de Fórmula (I) y un segundo compuesto a un ser humano que lo necesita.

Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(A),



(I)(A)

en donde,

R₁ es un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros que puede estar sustituido o sin sustituir, en el que sustituyentes adyacentes pueden formar juntos un anillo adicional opcionalmente sustituido de cinco o seis miembros que contiene 0-3 heteroátomos y de 0 a 2 dobles enlaces;

20

cada R₃ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C1-6, hidroxilo y alcoxi;

R₄ es H o alquilo C1-6;

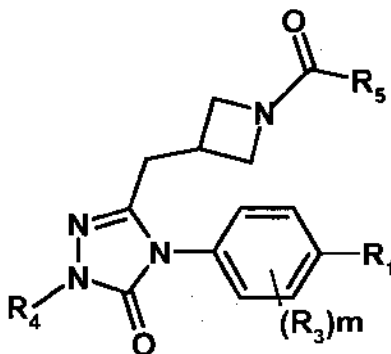
R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C1-6, cicloalquilo C3-7, -Oalquilo C1-6, heterocicloalquilo C4-6, amino y alquilamino;

25

m es 0-3;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(B),



donde R₁, R₃, R₄, R₅ y m se definen según la Fórmula (I).

5 En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(A) o (I)(B), donde R₁ es un anillo arilo sustituido o sin sustituir de 6 miembros, en el que sustituyentes adyacentes pueden formar juntos un anillo adicional opcionalmente sustituido de cinco o seis miembros que contiene 0-3 heteroátomos y de 0 a 2 dobles enlaces; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 En otra realización, esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(A) o (I)(B), donde R₁ es un anillo heteroarilo sustituido o sin sustituir de 6 miembros, en el que sustituyentes adyacentes pueden formar juntos un anillo adicional opcionalmente sustituido de cinco o seis miembros que contiene 0-3 heteroátomos y de 0 a 2 dobles enlaces; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 En otra realización, esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(A) o (I)(B), donde R₁ es una piridina o pirimidina sustituida o sin sustituir, en la que sustituyentes adyacentes pueden formar juntos un anillo adicional opcionalmente sustituido de cinco o seis miembros que contiene 0-3 heteroátomos y de 0 a 2 dobles enlaces; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(A) o (I)(B), donde R₁ es un arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C1-6, alcoxi, hidroxilo, amino, amino sustituido, sulfamida y ciano, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 En otra realización, esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(A) o (I)(B), donde R₁ es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C1-6, alcoxi, hidroxilo, amino, amino sustituido, sulfamida y ciano, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 En otra realización, esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I)(A) o (I)(B), donde R₁ es un anillo bicíclico opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en: benzoimidazol, indol, benzofurano, dihidrobenzofurano, dihidroindol, imidazopiridina, quinolina, azaindol, isoquinolina, isoquinolona, quinazolina, naftaleno, dihidroindeno, indeno e indazol; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R₃ es flúor, cloro, hidroxilo, metoxi o metilo, m es 0-1, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 En otra realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R₄ es H, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R₅ es ciclopropilo, metilo, etilo o isopropilo, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 En otra realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R₅ es ciclopropilo, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Esta invención también se refiere a los siguientes compuestos:

40 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona, 5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil)metil]-4-[4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona, 5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil)metil]-4-[4-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona, 4'-(3-[[3-(1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil)metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-4-bifenil]carbonitrilo, 5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil)metil]-4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,

- 5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(4-imidazo[1,2- α]piridin-7-ilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5 ácido (4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético,
4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2-(1-metiletil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
10 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2-[2-(metiloxi)etil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
(4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetato de metilo,
4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2-(2-hidroxi)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
15 5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-4-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4-(1-benzofuran-6-il)fenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
N'-[4'-3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-3-bifenilil]-*N*,*N*-dimetilsulfamida,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(3-metil-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
20 5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2-metil-1*H*-benzoimidazol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
25 5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(4-imidazo[1,5- α]piridin-5-ilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
2-(4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida,
30 (4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetonitrilo,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1-metil-1*H*-benzoimidazol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
35 2-(2-aminoetil)-4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(3-metil-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2-metil-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
40 5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2-metil-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
45 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-fluorofenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-metil-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(4'-fluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
50 5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(6-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indazol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
55 5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(dimetilamino)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-metilfenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-5-il)-2-metilfenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-6-il)-2-metilfenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
60 5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(4-fluoro-3-metil-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[{(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[{(3S)-1-(2-metilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-(4'-amino-4-bifenilil)-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4-(6-amino-3-piridinil)fenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
65 5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3,3'-difluoro-4'-metil-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-(3'-cloro-3-fluoro-4'-metil-4-bifenilil)-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-

ona,
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2,6-difluorofenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2,6-difluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-(3-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3',5'-difluoro-3-metil-4-bifenilcarbonitrilo,
 5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2,6-difluoro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3,5-difluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-(4'-cloro-2',3,5-trifluoro-4-bifenilil)-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-(4'-cloro-3,5-difluoro-4-bifenilil)-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-3-(metiloxi)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-idroxifenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2,5-difluorofenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2,5-difluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4'-(3-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-2',5'-difluoro-3-metil-4-bifenilcarbonitrilo,
 5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2,5-difluoro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2,3-difluorofenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2,3-difluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidiniil]metil]-4-[4-(1H-indazol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidiniil]metil]-4-[4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidiniil]metil]-4-[4-(6-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidiniil]metil]-4-[4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidiniil]metil]-4-[4'-(dimetilamino)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidiniil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidiniil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4'-(3-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidiniil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-4-bifenilcarbonitrilo,
 5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(fenilcarbonil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3-fluoro-3'-(fenilcarbonil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[2-cloro-4-(1H-indol-5-il)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[2-cloro-4-(1H-indazol-5-il)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-clorofenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[2-cloro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-fluoro-3-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]nietil]-4-[4-(1H-indol-5-il)-2-(metiloxi)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-(metiloxi)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-6-il)-2-(metiloxi)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4'-(3-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-(metiloxi)-4-bifenilcarbonitrilo,
 5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-fluoro-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1H-indazol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(6-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-[4-(3-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona,

- 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indazol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
7-[4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-1(2H)-
isoquinolinona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-fluorofenil]-2,4-dihidro-3H-
1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-fluorofenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-
triazol-3-ona,
4-[4-(1,3-benzotiazol-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(dimetilamino)metil]-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-
ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3'-fluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(dimetilamino)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(hidroximetil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(hidroximetil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4-(1,3-benzoxazol-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(1H-pirazol-1-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(1H-pirazol-5-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4-(1,3-benzotiazol-5-il)-2-fluorofenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-
3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2-naftalenil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(1H-pirazol-1-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(1H-pirazol-5-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4-(1,3-benzotiazol-6-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3'-[[dimetilamino]metil]-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-
ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3,4'-difluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-4-
bifenilcarbonitrilo,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(dimetilamino)-3-fluoro-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-
3-ona,
4'-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3,3-difluoro-4-
bifenilcarbonitrilo,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3-fluoro-4'-(1H-pirazol-1-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-
3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(5-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-3-metil-4-bifenilca
rbonitrilo,
4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbpnil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidrp-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-3-(metiloxi)-4-
bifenilcarbonitrilo,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(6-quinoxalil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1-metil-1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(6-quinazolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(2-metil-6-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-
ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1-naftalenil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(1,1':4',1''-terfenil-4-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(3-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3,3-difluoro-4-(1H-pirazol-1-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-
triazol-3-ona,
4'-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-2,3-difluoro-4-
bifenilcarbonitrilo,
4'-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-2-metil-4-
bifenilcarbonitrilo,
3-cloro-4'-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-4-
bifenilcarbonitrilo,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(6-hidroxi-2-naftalenil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(6-isoquinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(7-isoquinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-
ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(2-metil-7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-
ona,
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(dimetilamino)-3-fluoro-3'-metil-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-

- triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(3-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3',4'-dicloro-3-fluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(dimetilamino)-3-fluoro-2'-metil-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-(4'-cloro-3,3'-difluoro-4-bifenilil)-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-(4'-cloro-3-fluoro-3'-metil-4-bifenilil)-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4'-cloro-3-fluoro-3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(2',4'-dicloro-3-fluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-(4'-cloro-2',3-difluoro-4-bifenilil)-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-(4'-cloro-3-fluoro-2'-metil-4-bifenilil)-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(7-quinazolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-(4'-cloro-3-fluoro-4-bifenilil)-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-fluorofenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(4-morfolinil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(1H-pirrol-1-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(1-pirrolidinil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(2',3,4'-trifluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2',3-difluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(4-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
N-[4'-(3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-fluoro-4-bifenilil]-acetamida,
4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[{(3R)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
ácido 4'-(3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-4-bifenilcarboxílico,
ácido 4'-(3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-3-bifenilcarboxílico,
5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-[[1-propanoil-3-azetidini]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[1-propanoil-3-azetidini]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
3-[[4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N,N-dimetil-1-azetidincarboxamida,
4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-[[1-(1-metilciclopropil)carbonil]-3-azetidini]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[5-cloro-2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4-(1-benzofuran-5-il)-5-cloro-2-fluorofenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-5-metil-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-fluoro-5-metilfenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-cloro-6-fluorofenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
4-[4-(1-benzofuran-5-il)-3-hidroxifenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
6-[4-(3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-fluorofenil]-4(1H)-quinazolinona,
7-[4-(3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-fluorofenil]-4(1H)-quinazolinona,
4-(4'-acetil-3-fluoro-4-bifenilil)-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
N-[4'-(3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-3-bifenilil]acetamida,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3-fluoro-4'-(1-pirrolidinil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,

- 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[4'-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[2-fluoro-4-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-fluorofenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[3-fluoro-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[2-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-(((3S)-1-acetil-3-pirrolidinil)metil)-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-(((3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil)metil)-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 (3S)-N,N-dimetil-3-((5-oxo-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-pirrolidincarboxamida,
 5-(((3S)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-(((3S)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-(((3S)-1-(1-metilciclopropil)carbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 (3S)-3-((4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-N,N-dimetil-1-pirrolidincarboxamida,
 4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-(((3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-(((3S)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[3-fluoro-4-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 (3S)-3-((4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-N,N-dimetil-1-pirrolidincarboxamida,
 4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-(((3S)-1-((1-metilciclopropil)carbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-(((3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-(((3S)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-(((3S)-1-((1-metilciclopropil)carbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 (3S)-N-etil-3-((4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-pirrolidincarboxamida,
 5-(((3S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-(((3S)-1-(2-metilpropanoil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-(((3S)-1-(2-metilpropanoil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 4-[3-fluoro-3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-(((3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[3-fluoro-3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-(3-fluoro-3'-hidroxi-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-(3-fluoro-4-hidroxi-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[2-fluoro-4-(6-fluoro-2-naftalenil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[2-fluoro-4-(8-fluoro-2-naftalenil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Esta invención también se refiere a compuestos ilustrados en la sección Experimental. Típicamente, pero no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácidos. En general, las sales de forman a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos más específicos de sales de ácidos adecuadas incluyen maleico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fúmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, oleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluenosulfónico, metansulfónico (mesilato), -naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, hidroxinaftoico, yodhídrico, málico, teroico, tánico y similares.

Otras sales representativas incluyen sales acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclatato, tosilato, trietoduro y valerato.

Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y estas deben considerarse que forman un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tales como oxálica o trifluoroacetato, aunque no son en sí mismas farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros (enantiómeros y diastereómeros) individuales y mezclas de estos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La invención también cubre los isómeros individuales del compuesto o sal representada por la Fórmula (I) como mezclas con isómeros de los mismos en las que uno o más centros quirales están invertidos. De forma análoga, se entiende que un compuesto o sal de Fórmula (I) puede existir en formas tautoméricas diferentes de las que se muestran en la fórmula y estas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en la presente memoria. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros, así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente/diastereoméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la invención, isómeros individuales del compuesto representado por la Fórmula (I), así como cualquiera de las mezclas totalmente o parcialmente equilibradas de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales del compuesto o sal representada por la Fórmula (I), así como mezclas con isómeros de los mismos en las que uno o más centros quirales están invertidos. Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en la presente memoria.

Definiciones

Los términos se usan dentro de sus significados aceptados. Las siguientes definiciones están destinadas a clarificar, pero no a limitar, los términos definidos.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" (o "alquileno") se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene preferiblemente de uno a doce átomos de carbono, que puede estar sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado con grados múltiples de sustitución incluidos dentro de la presente invención. Se seleccionan sustituyentes aceptables entre el grupo que consiste en: halógeno, amino, amino sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, amidosulfonilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, carboxamida, aminocarbonilo y heterociclilo. Los ejemplos de "alquilo" como se usa en la presente memoria incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, isopentilo, n-pentilo y similares, así como versiones sustituidas de los mismos.

Como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado no aromático, mono o policíclico, sin sustituir o sustituido, que opcionalmente incluye un engarce alquileno a través del cual puede estar unido el cicloalquilo. Los grupos "cicloalquilo" ejemplares incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, así como versiones sin sustituir y sustituidas de los mismos.

Como se usa en la presente memoria, el término "alcoxi" se refiere al grupo -ORa, donde Ra es alquilo C1-3 o cicloalquilo C3-7 como se ha definido anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término "amino sustituido" se refiere a -NR'R" donde cada R' y R" se selecciona independientemente entre un grupo que incluye hidrógeno, alquilo C1-6, acilo, cicloalquilo C3-C7, en el que al menos uno de R' y R" no es hidrógeno. Los ejemplos de amino sustituido incluyen, pero sin limitación, alquilamino, dialquilamino, acilamino y cicloalquilamino.

Como se usa en la presente memoria, el término "heterociclo" o "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" se refiere a sistemas de anillo no aromático, mono o policíclicos, sin sustituir y sustituidos, que contienen uno o más heteroátomos. Los heteroátomos preferidos incluyen N, O y S, incluyendo N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos. Preferiblemente, el anillo es de tres a ocho miembros y está totalmente saturado o tiene uno o más grados de insaturación. Se incluyen múltiples grados de sustitución dentro de la presente definición. Los ejemplos de grupos "heterocíclicos" incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofuranilo, piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino, piperazinilo, pirrolidinonilo, piperazinonilo, pirazolidinilo y sus diversos tautómeros, así como versiones sin sustituir y sustituidas de los mismos.

Como se usa en la presente memoria, el término "arilo", a menos que se indique otra cosa, se refiere a un sistema de anillos hidrocarburo aromático. El sistema puede ser monocíclico o policíclico condensado (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, etc.), sustituido o sin sustituir. En diversas realizaciones, el anillo arilo monocíclico es C5-C10 o C5-C7, o C5-C6, donde estos números de carbono se refieren al número de átomos de carbono que forman el sistema de anillos. Un sistema C6, es decir un anillo fenilo, es un grupo arilo adecuado. En diversas realizaciones, el anillo policíclico es un grupo arilo bicíclico, donde son grupos bicíclicos adecuados C8-C12 o C9-C10. Un anillo naftilo, que tiene 10 átomos de carbono, es un grupo arilo policíclico adecuado. Los sustituyentes adecuados para arilo se describen en la definición de "opcionalmente sustituido".

Como se usa en la presente memoria, el término "heteroarilo", a menos que se indique otra cosa, se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene uno o más átomos de carbono y al menos un heteroátomo. El heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, sustituido o sin sustituir. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un heteroarilo policíclico puede contener de 1 a 10 heteroátomos. Un anillo heteroarilo policíclico puede contener uniones de anillo condensadas, espiro o puenteadas, por ejemplo, heteroarilo bicíclico es un heteroarilo policíclico. Los sistemas heteroarilo bicíclicos pueden contener de 8 a 12 átomos miembros. Los anillos heteroarilo monocíclico pueden contener de 5 a 8 átomos miembros (carbonos y heteroátomos). Los

grupos heteroarilo ejemplares incluyen: benzofurano, benzotiofeno, furano, imidazol, indol, isotiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinolina, quinazolina, quinoxalina, tiazol y tiofeno. Los sustituyentes adecuados para heteroarilo se describen en la definición de "opcionalmente sustituido".

Como se usa en la presente memoria, el término "ciano" se refiere al grupo -CN.

- 5 Como se usa en la presente memoria, el término "acetilo" se refiere al grupo -C(O)Rb, donde Rb es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, como se define cada uno en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria, el término "opcionalmente" significa que el evento o eventos descritos a continuación puede suceder o no, e incluyen casos en los que sucede y casos en los que no sucede.

- 10 Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, la frase "opcionalmente sustituido" o variaciones de la misma indican una sustitución opcional, incluyendo múltiples grados de sustitución, con uno o más grupos sustituidos. La expresión no debe interpretarse como duplicativa de las sustituciones que se describen y representan en la presente memoria. Los grupos sustituyentes opcionales ejemplares incluyen acilo, alquilo, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, oxo, amida, sulfamida, urea, amino, amino sustituido, acilamino, fenilcarbonilo, dialquilaminosulfonamida, morfolino, sulfonamida, tiourea, nitro, pirrolidinilo, pirazolilo, pirrolilo, fenilo y tetrazolilo, en los que pirrolidinilo, pirazolilo y tetrazolilo pueden estar adicionalmente sustituidos con de uno a tres alquilo C1-3.

- 20 La invención también proporciona una composición farmacéutica (también denominada formulación farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable, del mismo y uno o más excipientes (también denominados vehículos y/o diluyentes en las técnicas farmacéuticas). Los excipientes son aceptables en el sentido de que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el recipiente de los mismos (es decir, el paciente).

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporcionan procesos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar (o la mezcla) un compuesto de Fórmula (I) o sal del mismo con al menos un excipiente.

25 **Composiciones farmacéuticas**

- 30 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosis unitaria que contiene un cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o sal del mismo o una fracción de una dosis terapéuticamente eficaz de manera que podrían administrarse múltiples formas de dosificación unitaria en un momento determinado para alcanzar la dosis terapéuticamente eficaz deseada. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se ha citado anteriormente en este documento, o una fracción apropiada de ella, de un ingrediente activo. Además, tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

- 35 Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el excipiente (o excipientes).

- 40 Cuando se adaptan para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en unidades individuales tales como comprimidos o cápsulas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. El compuesto o sal del mismo de la invención o la composición farmacéutica de la invención también puede incorporarse en un caramelo, una oblea y/o una formulación de adhesión en la lengua para la administración como una medicina de "rápida disolución".

- 45 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos o gránulos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un transportador farmacéutico triturado de manera similar tal como un carbohidrato comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

- 50 Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y rellenando carcasas formadas con o sin gelatina. También pueden añadirse a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado emolientes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido. Para mejorar la disponibilidad de la medicina cuando se ingiere la cápsula también puede añadirse un agente disgregante o solubilizante, tal como, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio.

- 55 Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla, agentes aglutinantes,

lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. Como aglutinantes adecuados se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o precomprimiendo, añadiendo un lubricante y disgregante, y presionando para proporcionar comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, convenientemente triturado, con un diluyente o base como ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la reabsorción, tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse a través de la humectación de un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábiga o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede procesarse a través de una compresora produciendo lingotes formados imperfectamente descompuestos en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para impedir la adhesión a los troqueles que forman el comprimido mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en comprimidos. El compuesto o sal de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y comprimirse para formar comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o precompresión. Puede proporcionarse un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en un revestimiento de sellado de goma laca, un revestimiento de azúcar, o material polimérico, y un revestimiento pulido de cera. A estos recubrimientos también pueden añadirse pigmentos para diferenciar las diferentes dosificaciones.

Los fluidos orales, tales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad determinada contenga una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Pueden prepararse jarabes disolviendo el compuesto o sal del mismo de la invención en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Pueden formularse suspensiones dispersando el compuesto o sal de la invención en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, tales como aceite de menta, edulcorantes naturales, sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitaria para administración por vía oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o sostener la liberación, tal como, por ejemplo, recubriendo o incorporando material particulado en polímeros, ceras o similares.

En la presente invención, para la administración de la composición farmacéutica se prefieren comprimidos y cápsulas.

Como se usa en este documento, el término "tratamiento" incluye profilaxis y hace referencia a aliviar la afección especificada, eliminar o reducir uno o más síntomas de la afección, disminuir o eliminar el avance de la afección, y prevenir o retrasar la reaparición de la afección en un paciente o sujeto, previamente afectado o diagnosticado. La profilaxis (o prevención o retraso de la aparición de la enfermedad) se realiza típicamente administrando un fármaco de la misma manera o similar como se haría si un paciente desarrollase la enfermedad o afección.

La presente solicitud describe un método de tratamiento en un mamífero, especialmente un ser humano, que padece patologías a las que se dirigen los presentes compuestos. Dicho tratamiento comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o sal del mismo a dicho mamífero, particularmente un ser humano. El tratamiento también puede comprender la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contenga un compuesto de Fórmula (I) o sal del mismo a dicho mamífero, particularmente un ser humano.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que suscitará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca, por ejemplo, un investigador o un médico.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal. Para su uso en terapia, las cantidades de terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula (I), así como su sales, pueden administrarse como el compuesto químico sin procesar. Adicionalmente, el ingrediente activo puede presentarse como una composición farmacéutica.

Cuando es posible que, para uso en terapia, pueda administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o sal del mismo como compuesto químico sin procesar, éste se presenta típicamente

como el ingrediente activo de una composición o formulación farmacéutica.

La cantidad terapéuticamente eficaz exacta de un compuesto o sal del mismo de la invención dependerá de una serie de factores que incluyen, pero sin limitarse a ellos, la edad y peso del sujeto (paciente) que se esté tratando, el trastorno preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación/composición farmacéutica, y la vía de administración, y finalmente será a criterio del médico o veterinario tratante. Típicamente, un compuesto de la fórmula (I) o sal del mismo que se proporcionará para el tratamiento se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (paciente, mamífero) al día y más normalmente en el intervalo de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis diarias aceptables, pueden variar desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1000 mg/día, y preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día. Esta cantidad puede proporcionarse en una sola dosis al día o en varias subdosis (tales como dos, tres, cuatro, cinco, o más) al día, de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo puede administrarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) por sí misma. Dosis similares deben ser apropiadas para el tratamiento (incluyendo profilaxis) de las otras afecciones indicadas en este documento para el tratamiento. En general, la determinación de la dosificación apropiada puede realizarse fácilmente por un experto en la técnica de la medicina o la farmacia.

Combinaciones

Cuando un compuesto de fórmula (I) se administra para el tratamiento del cancer, la expresión "coadministrar" y sus derivados, como se usa en este documento, significa bien administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial individual de un compuesto inhibidor de FAS, como se describe en este documento, y un ingrediente o ingredientes activos adicionales, que se sabe que son útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo quimioterapia y tratamiento con radiación. La expresión ingrediente o ingredientes activos adicionales, como se usa en la presente memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico que se sabe, o que demuestra que tiene, propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento para el cáncer. Preferentemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran con un intervalo de tiempo muy próximo entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y el otro compuesto puede administrarse por vía oral.

Típicamente, en el tratamiento del cáncer de la presente invención puede coadministrarse cualquier agente antineoplásico que tenga actividad contra un tumor susceptible que se esté tratando. Pueden encontrarse ejemplos de dichos agentes en *Cancer Principles and Practice of Oncology* por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de Febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto habitual en la técnica podría determinar las combinaciones de agentes que serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes antimicrotúbulos tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomocinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores no receptores de la angiogénesis tirosina quinasa; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Los agentes quimioterapéuticos son ejemplos de un ingrediente o ingredientes activos adicionales para uso en combinación o coadministrados con los compuestos inhibidores de FAS de la presente invención.

Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes con especificidad de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotubulares incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

Los diterpenoides, que derivan de fuentes naturales, son agentes contra el cáncer con especificidad de fase que actúan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, a través de la unión con esta proteína. Después, parece ser que se inhibe el desensamblaje de la proteína, deteniéndose la mitosis y produciéndose posteriormente la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo docetaxel.

El paclitaxel, 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y se encuentra disponible en el comercio como una solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de terpenos que recibe el nombre de taxanos. Se aisló por primera vez en 1971 por Wani et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 93:2325, 1971), que caracterizó su estructura por métodos químicos y de cristalografía de rayos X. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad del paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiendo de este modo el crecimiento de células cancerosas. Schiff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., *Nature*, 277:665-667 (1979); Kumar, *J. Biol. Chem.*, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y de la actividad anticancerosa de algunos derivados de paclitaxel véase: D. G. I. Kingston et al., *Studies in Organic Chemistry* vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier,

Amsterdam, 1986) páginas 219-235.

El paclitaxel se ha autorizado para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario resistente en los Estados Unidos (Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire et al., *Ann. Intern. Med.*, 111:273, 1989) y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797, 1991.) Es un posible candidato para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et al., *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (Woo et al., *Nature*, 368:750, 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel da como resultado la supresión de la médula ósea (linajes celulares múltiples, Ignoff, R.J. et al., *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998) relacionado con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. et al., *Seminars in Oncology*, 3(6) págs.16-23, 1995).

El docetaxel, (2R,3S)- N-carboxi-3-fenilisoserine, N-*tert*-butil éster, 13-éster with 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; se encuentra disponible en el comercio como una solución inyectable denominada TAXOTERE®. El docetaxel se recomienda para el tratamiento de cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético del paclitaxel, citado anteriormente, preparado utilizando un precursor natural, 10-desacetil-bacatina III, extraído de la acícula del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis del docetaxel es la neutropenia.

Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta vincapervinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular por medio de su unión específica a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida no puede polimerizar para formar microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase produciéndose posteriormente la muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

La vinblastina, sulfato de vincalécoblastina, se encuentra disponible en el comercio como VELBAN® en forma de una solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, principalmente se recomienda en el tratamiento del cáncer de testículos y diversos linfomas incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.

La vincristina, vincalécoblastina, 22-oxo-, sulfato, se encuentra disponible en el comercio con el nombre ONCOVIN® como una solución inyectable. La vincristina se recomienda para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado utilidad en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no-Hodgkin. Los efectos secundarios más comunes de la vincristina son la alopecia y efectos neurológicos y, en una menor medida, se producen efectos mielosupresores y mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxi-butanodioato (1:2)(sal)], disponible en el comercio como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina se recomienda como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres no microcíticos de pulmón, cáncer de mama avanzado y cáncer de próstata resistentes a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más habitual de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación de platino son agentes contra el cáncer no específicos de fase que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, se someten a adición de agua y forman entrecruzamientos intra- e intercatenarios con el ADN causando efectos biológicos adversos en el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino y carboplatino.

El cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, se encuentra disponible en el comercio como PLATINOL® en forma de una solución inyectable. El cisplatino se recomienda principalmente en el tratamiento de cáncer metastásico testicular y de ovario y en cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios limitantes de la dosis principales del cisplatino son nefrotoxicidad, que puede controlarse por hidratación y diuresis, y ototoxicidad.

El carboplatino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'] de platino, se encuentra disponible en el comercio como PARAPLATIN® en forma de una solución inyectable. El carboplatino se recomienda principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado. La supresión de médula ósea es la toxicidad limitante de la dosis del carboplatino.

Los agentes alquilantes son agentes contra el cáncer sin especificidad de fase y son electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Dicha alquilación altera la función del ácido nucleico produciendo la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; alquilsulfonatos tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.

La ciclofosfamida, el 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina monohidrato, se encuentra disponible en el comercio como una solución inyectable o como comprimidos con el nombre de CYTOXAN®. La

ciclofosfamida se recomienda como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la ciclofosfamida son alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia.

5 El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, se encuentra disponible en el comercio como una solución inyectable o como comprimidos con el nombre de ALKERAN®. El melfalán se recomienda para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y el carcinoma epitelial no resecable del ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más habitual del melfalán.

10 El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, se encuentra disponible en el comercio como comprimidos con el nombre de LEUKERAN®. El clorambucilo se recomienda para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica, y de linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más habitual del clorambucilo.

El busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, se encuentra disponible en el comercio como comprimidos con el nombre de MYLERAN®. El busulfán se recomienda para el tratamiento paliativo de la leucemia mieloide crónica. La supresión de médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más habitual del busulfán.

15 La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, se encuentra disponible en el comercio como viales individuales de material liofilizado con el nombre de BiCNU®. La carmustina se recomienda para el tratamiento paliativo como un solo agente o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más habitual de la carmustina.

20 La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, se encuentra disponible en el comercio como viales individuales de material con el nombre de DTIC-Dome®. La dacarbazina se recomienda para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dacarbazina.

25 Los antineoplásicos antibióticos son agentes sin especificidad de fase, que se unen o intercalan con el ADN. Típicamente, esta acción produce complejos de ADN estables o roturas de cadena, que alteran la función habitual de los ácidos nucleicos ocasionando muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas, tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorrubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

30 La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, se encuentra disponible en el comercio en forma de inyectable con el nombre de COSMEGEN®. La dactinomicina se recomienda para el tratamiento del tumor de Wilm y el rabdomiosarcoma. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dactinomicina.

35 La daunorrubicina, hidrocloruro de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona, se encuentra disponible en el comercio como una forma inyectable liposomal con el nombre de DAUNOXOME® o como un inyectable denominado CERUBIDINE®. La daunorrubicina se recomienda para la inducción de la remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado a VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más habitual de la daunorrubicina.

40 La doxorubicina, hidrocloruro de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolilo, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona, se encuentra disponible en el comercio como una forma inyectable con el nombre de RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina se recomienda principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más habitual de la doxorubicina.

45 La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, se encuentra disponible en el comercio como BLENOXANE®. La bleomicina se recomienda como un tratamiento paliativo, como un solo agente o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonares y cutáneas son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la bleomicina.

Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas.

55 Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas típicamente afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN causando roturas de las cadenas de ADN. Las roturas de las cadenas se acumulan y posteriormente se produce muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido.

El etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxin 9[4,6-0-(R)-etiliden-β-D-glucopiranosido], se encuentra disponible en el comercio como una solución inyectable o cápsulas con el nombre de VePESID® y se conoce habitualmente como VP-16. El etopósido se recomienda como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cáncer testicular y de cánceres no microcíticos de pulmón. La mielosupresión es el efecto secundario más habitual del etopósido. La frecuencia de leucopenia tiende a ser más severa que la trombocitopenia.

El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-tenilideno-D-glucopiranosido], se encuentra disponible en el comercio como una solución inyectable denominada VUMON® y se conoce habitualmente como VM-26. El tenipósido se recomienda como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más habitual del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos con especificidad de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular por medio de la inhibición de la síntesis de ADN o por medio de la inhibición de la síntesis de las bases de purina o pirimidina, limitando de esta manera la síntesis de ADN. Por consiguiente, no continúa la fase S y se produce la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pirimidinadiona, se encuentra disponible en el comercio como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como en el ADN. El resultado es típicamente la muerte celular. El 5-fluorouracilo se recomienda como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos secundarios limitantes de la dosis del 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro-desoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

La citarabina, 4-amino-1-β -D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, se encuentra disponible en el comercio con el nombre de CYTOSAR-U® y se conoce normalmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la elongación de la cadena del ADN por incorporación terminal de la citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina se recomienda como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purin-6-tiona monohidrato, se encuentra disponible en el comercio como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo no especificado hasta ahora. La mercaptopurina se recomienda como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina a altas dosis. Un análogo de mercaptopurina útil es la azatioprina.

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purin-6-tiona, se encuentra disponible en el comercio como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo no especificado hasta ahora. La tioguanina se recomienda como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más habitual de la administración de tioguanina. Sin embargo, se producen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxiniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

La gemcitabina, monohidrocloreto de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (β-isómero), se encuentra disponible en el comercio como GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en la fase S y bloquea la progresión de las células a lo largo del límite G1/S. La gemcitabina se recomienda en combinación con cisplatino en el tratamiento de cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado e individualmente en el tratamiento de cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más habitual de la administración de gemcitabina.

El metotrexato, ácido N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, se encuentra disponible en el comercio como metotrexato sódico. El metotrexato presenta efectos de fase celular específicamente en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis, reparación y/o replicación de ADN a través de la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato se recomienda como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no-Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

Las camptotecinas, incluyendo camptotecina y derivados de camptotecina, se encuentran disponibles o están en desarrollo como inhibidores de Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de la 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-

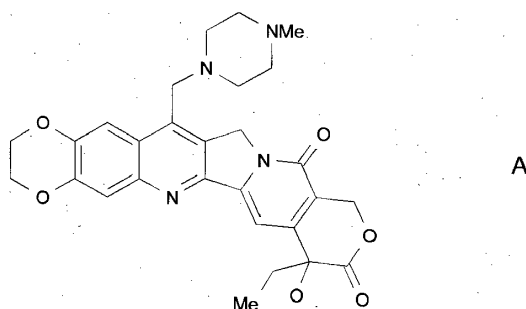
etilendioxi-20-camptotecina descritas más adelante.

El HCl de Irinotecan, hidrocloreto de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino) carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-diona se encuentra disponible en el comercio como una solución inyectable denominada CAMPTOSAR®.

- 5 El irinotecan es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo topoisomerasa I – ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas irreparables en la doble cadena producidas por la interacción de la topoisomerasa I : ADN : irinotecán o el complejo ternario SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán se recomienda para el tratamiento del cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos secundarios limitantes de la dosis del HCl irinotecán son mielosupresión, incluyendo neutropenia, y efectos GI, incluyendo diarrea.

- 10 El HCl topotecan, monohidrocloreto de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]-indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, se encuentra disponible en el comercio como una solución inyectable denominada HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I – ADN e impide el religamiento de roturas de cadenas sencillas producidas por la Topoisomerasa I en respuesta a una tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecán se recomienda para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico del ovario y cáncer microcítico de pulmón. El efecto secundario limitante de la dosis del HCl topotecán es mielosupresión, principalmente neutropenia.

También es de interés el derivado de camptotecina de la fórmula A mostrada a continuación, actualmente en desarrollo, incluyendo la forma de la mezcla racémica (R,S) así como los enantiómeros R y S:



- 20 conocidos con el nombre químico "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxi-20(R,S)-camptotecina (mezcla racémica) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero R) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxi-20(S)-camptotecina (enantiómero S). Dicho compuesto, así como compuestos relacionados, se describen, incluyendo métodos de preparación, en las patentes de Estados Unidos Nos. 6,063,923; 5,342,947; 5,559,235; 5,491,237 y la solicitud de patente pendiente de Estados Unidos No 08/977,217 presentada el 24 de noviembre de 1997.

- 25 Las hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres, en los que existe una relación entre la hormona (u hormonas) y el crecimiento y/o la ausencia del crecimiento del cáncer. Como ejemplos de hormonas y análogos de hormonas útiles en el tratamiento contra el cáncer se incluyen, pero sin limitación, adrenocorticosteroides tales como prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento de linfoma maligno y leucemia aguda en niños; la aminoglucetimida y otros inhibidores de aromatasa tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano útiles en el tratamiento del carcinoma adrenocortical y el carcinoma de mama dependiente de hormonas que contienen receptores de estrógenos; progestinas tales como acetato de megestrol útiles en el tratamiento de cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasteride y dutasteride, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático y la hipertrofia prostática benigna; anti-estrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMS) tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nos 5.681.835, 5.877.219, y 6.207.716, útiles en el tratamiento de carcinomas de mama dependientes de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona de liberación de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de la hormona luteinizante (LH) y/o de la hormona estimuladora del folículo (FSH) para el tratamiento del carcinoma de próstata, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y leuprolida.

- 30 Los inhibidores de la ruta de transducción de señales son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Tal y como se usa en la presente memoria, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de tirosina quinasas receptoras, de tirosina quinasas no receptoras, bloqueadores del dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasas, fosfatidil inositol-3 quinasas, señalización de mio-inositol y oncogenes Ras.

Diversas proteínas tirosina quinasas catalizan la fosforilación de restos de tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Dichas proteínas tirosina quinasas pueden clasificarse generalmente como quinasas receptoras y no receptoras.

5 Las tirosina quinasas receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión al ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio tirosina quinasa. Las tirosina quinasas receptoras están implicadas en la regulación del crecimiento celular y generalmente se denominan receptores de factores de crecimiento. Se ha demostrado que una activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas quinasas, es decir, una actividad de receptor de factor de crecimiento quinasa aberrante, por ejemplo, por sobreexpresión o mutación, tiene como resultado un crecimiento celular incontrolado. Por consiguiente, la actividad aberrante de dichas quinasas se ha relacionado con el crecimiento tisular maligno. En consecuencia, los inhibidores de dichas quinasas proporcionarían métodos de tratamiento contra el cáncer. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), tirosina quinasa con dominios de tipo inmunoglobulina y dominios de homología al factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor del factor I de crecimiento insulínico (IGFI), factor estimulador de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores de Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogén RET. Diversos inhibidores de receptores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa y oligonucleótidos antisentido. Los receptores del factor de crecimiento y agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(6):803-818 y en Shawver et al *DDT Vol 2*, N ° 2 febrero de 1997. y Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, Londres.

25 Las tirosina quinasas, que no son quinasas receptoras de factores de crecimiento se denominan tirosina quinasas no receptoras. Las tirosina quinasas no receptoras útiles en la presente invención, que son dianas o posibles dianas de fármacos contra el cáncer, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinasa de adhesión focal), tirosina quinasa Brutons y Bcr-Abl. Dichas quinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de tirosinas quinasas no receptoras se describen en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465 – 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*. 15: 371-404.

30 Los bloqueadores del dominio SH2/SH3 son agentes que alteran la unión al dominio SH2 o SH3 en diversas enzimas o proteínas adaptadoras incluyendo, la subunidad PI3-K p85, la familia de quinasas Src, las moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 son dianas para fármacos contra el cáncer y se analizan en Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32.

35 Los inhibidores de Serina/Treonina Quinasas incluyen bloqueadores de la cascada MAP quinasa que incluyen bloqueadores de Raf quinasas (rafk), Quinasas Reguladas por Mitógeno o por señales Extracelulares (MEK) y Quinasas Reguladas por señales Extracelulares (ERK); y bloqueadores de miembros de la familia de Proteína quinasa C incluyendo bloqueadores de PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). La familia quinasa IκB (IKKa, IKKb), quinasas de la familia PKB, miembros de la familia AKT quinasa y quinasas receptoras de TGF beta. Dichas serina/treonina quinasas e inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A., y Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27; Lackey, K. et al *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; Patente de estados Unidos No. 6,268,391; y Martinez-Iacaci, L., et al, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

45 También son útiles en la presente invención inhibidores de miembros de la familia de la fosfatidil inositol-3 quinasa incluyendo bloqueadores de la PI3-quinasa, ATM, ADN-PK, y Ku. Dichas quinasas se analizan en Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; y Zhong, H. et al, *Cancer res.*, (2000) 60(6), 1541-1545.

50 También son útiles en la presente invención los inhibidores de la señalización de Mio-inositol tales como bloqueadores de fosfolipasa C y análogos de mioinositol. Dichos inhibidores de señalización se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, Londres.

55 Otro grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales son inhibidores del oncogen Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranyl-geranyltransferasa, y proteasas CAAX, así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e compuestos inmunoterapéuticos. Se ha demostrado que dichos inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen el ras mutante de tipo silvestre, actuando de esta manera como agentes contra la proliferación. La inhibición del oncogén Ras se analiza en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 – 102; y *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30.

Como se ha mencionado anteriormente, los antagonistas de anticuerpos contra la unión a ligando de receptores

quinasas también pueden servir como inhibidores de transducción de señal. Este grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados contra el dominio de unión al ligando extracelular de tirosina quinasas receptoras. Por ejemplo, el anticuerpo específico Imclone C225 EGFR (véase Green, M.C. et al, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); Anticuerpo Herceptin erbB2 (véase Tyrosine Kinase Signalling en Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); y el anticuerpo específico 2CB VEGFR2 (véase Brekken, R.A. et al, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

También pueden encontrar utilidad en la presente invención inhibidores de la angiogénesis de quinasas no receptoras. Anteriormente se han descrito inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE2 con respecto a inhibidores de la transducción de señales (ambos receptores son tirosina quinasas receptoras). La angiogénesis en general está relacionada con la señalización de erbB2/EGFR, ya que se ha demostrado que los inhibidores de erbB2 y EGFR inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGF. De esta manera, la combinación de un inhibidor de erbB2/EGFR con un inhibidor de la angiogénesis tiene sentido. Por consiguiente, los inhibidores de tirosina quinasa no receptoras pueden usarse en combinación con los inhibidores de EGFR/erbB2 de la presente invención. Por ejemplo, los anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen al VEGFR (la tirosina quinasa receptora), pero que se unen al ligando; inhibidores de integrina de molécula pequeña (alfa_v beta₃) que inhibirán la angiogénesis; la endostatina y la angiostatina (no-RTK) también pueden proporcionar utilidad en combinación con los inhibidores de la familia erb descritos. (Véase Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME y Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

También pueden ser útiles en combinación con los compuestos de fórmula (I) agentes usados en regímenes inmunoterapéuticos. Hay varias estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmunitaria contra erbB2 o EGFR. Generalmente estas estrategias se incluyen en el campo de las vacunaciones tumorales. La eficacia de las estrategias inmunológicas pueden mejorarse en gran medida por medio de la inhibición combinada de rutas de señalización de erbB2/EGFR usando un inhibidor de molécula pequeña. En Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; y Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, y Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971 se encuentra un análisis de la estrategia inmunológica/vacuna tumoral contra erbB2/EGFR.

En la combinación de la presente invención también pueden usarse agentes usados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2). Miembros de la familia de proteínas Bcl-2 bloquean la apoptosis. La regulación positiva de bcl-2 se ha relacionado por lo tanto con quimiorresistencia. Estudios realizados han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula a miembros anti-apoptóticos de la familia bcl-2 (es decir, bcl-1). Por lo tanto, estrategias diseñadas para regular negativamente la expresión de bcl-2 en tumores han demostrado beneficio clínico y están ahora en ensayos de Fase II/III, particularmente el oligonucleótido antisentido G3139 bcl-2 de Genta. En Water JS et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823; y Kitada S et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79 se describen dichas estrategias proapoptóticas que usan la estrategia de oligonucleótidos antisentido para bcl-2.

Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteína quinasas denominadas quinasas dependientes de ciclina (CDK) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas controla el avance a través del ciclo de células eucariota. La activación e inactivación coordinadas de diferentes complejos de ciclina/CDK es necesaria para el avance normal a través del ciclo celular. Diversos inhibidores de la señalización del ciclo celular se encuentran en desarrollo. Por ejemplo, ejemplos de quinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4 y CDK6 e inhibidores de las mismas, se describen, por ejemplo, en Rosania et al., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230.

En una realización, el método para el tratamiento del cáncer de la invención reivindicada incluye la coadministración de un compuesto de fórmula (I) y/o una sal, hidrato, solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable y al menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado entre el grupo que consiste en agentes anti-microtúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos de hormonas, inhibidores de la ruta de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasas no receptoras, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Sección experimental

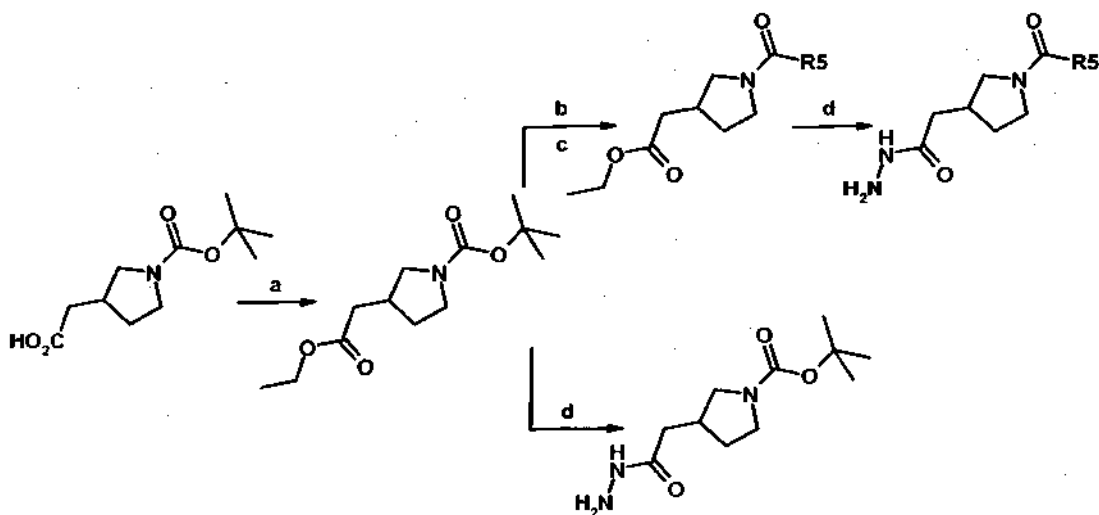
Abreviaturas: Boc, *t*-butiloxicarbonilo; DCC, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida; DCM, diclorometano; DIEA, diisopropiletamina; DMAP, 4-*N,N'*-dimetilaminopiridina; DMF, *N,N'*-dimetilformamida; DMSO, dimetilsulfóxido; EDC, hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; EtOAc, acetato de etilo; EtOH, etanol; HOAc, ácido acético; HOAt, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; HOBt, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; MeOH, metanol; TEA, trietilamina;

Preparación

Los derivados descritos en la presente memoria se prepararon por los métodos generales que se describen más adelante:

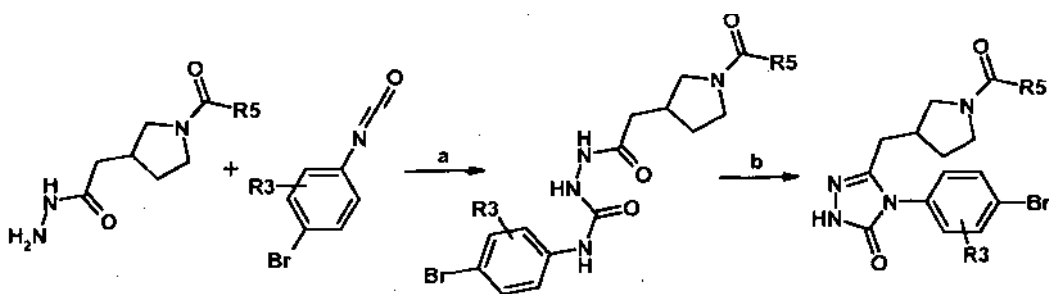
Esquemas/Experimentos

- Los intermedios de pirrolidinamida o carbamato pueden prepararse según el Esquema I a partir de materiales de partida racémicos u ópticamente activos. El ácido puede convertirse en el éster en condiciones convencionales. La hidrazida puede formarse a partir del éster usando una pirrolidina protegida o después de desprotección y formación de la pirrolidinamida como se muestra.

Esquema I:

Condiciones: a) EtOH, EDC, DMAP (cat.), Et₂O; b) HCl, dioxano; c) R₅-C(O)Cl, DIPEA, CH₂Cl₂; d) H₂NNH₂ H₂O, EtOH, 80 °C.

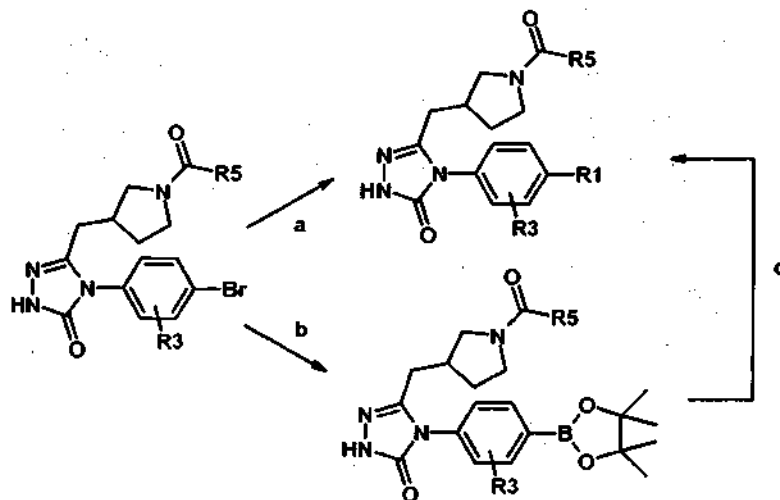
- 10 La hidrazida puede condensarse con diversos isocianatos en condiciones convencionales, como se indica en el Esquema II. Después, este intermedio puede ciclarse en una triazolona en carbonato potásico acuoso a reflujo.

Esquema II:

Condiciones: a) CH₂Cl₂, de 0 °C a ta; b) K₂CO₃ ac., reflujo.

- 15 Después, el bromuro de triazolona puede acoplarse con un ácido/éster arilborónico en condiciones de acoplamiento de Suzuki o puede convertirse en primer lugar en el éster borónico intermedio para permitir acoplamiento cruzado catalizado por metal con haluros de arilo o sulfonatos (Esquema III).

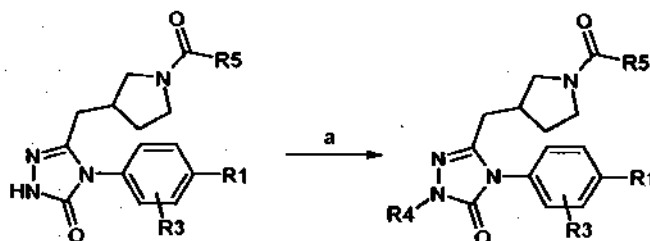
Esquema III:



Condiciones: a) $R1-B(OR)_2$, PdCbdppf (cat.), K_2CO_3 ac. 2 M, dioxano, 100-150 °C; b) $(RO)_2B-B(OR)_2$, PdCbdppf (cat.), KOAc, dioxano, 100 °C; c) $R1-X$, PdCl₂dppf (cat.), K_2CO_3 ac. 2 M, dioxano, 100 °C.

- 5 La sustitución del núcleo de triazolona puede suceder en condiciones de alquilación básicas en el nitrógeno de la amida, como se muestra en el Esquema IV.

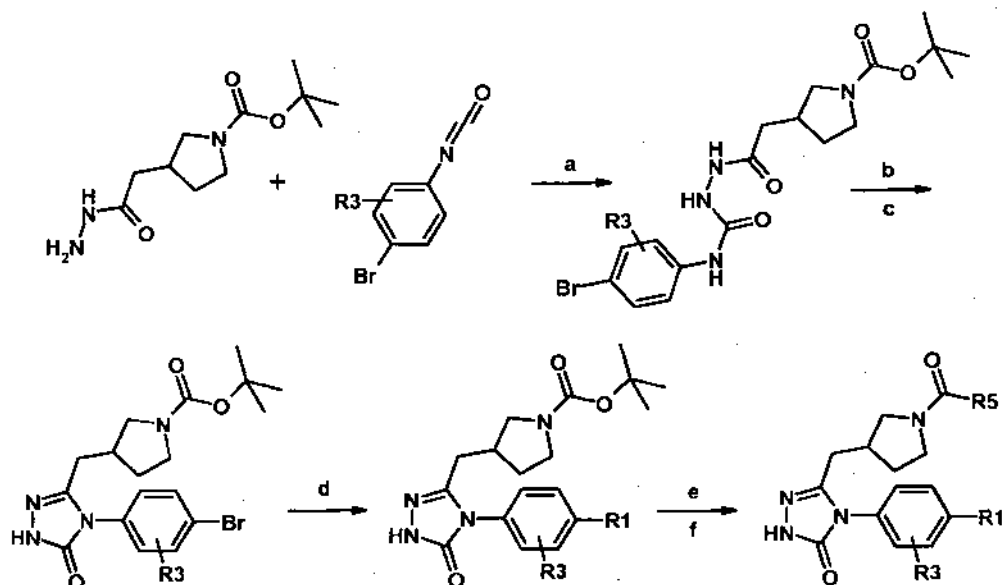
Esquema IV:



Condiciones: a) $R4-X$, K_2CO_3 , DMF, 80-180 °C.

- 10 La funcionalización en la posición R_5 también puede realizarse en una etapa posterior, siguiendo la ruta indicada en el Esquema V. La hidrazida protegida puede condensarse con diversos isocianatos y después ciclarse para formar el núcleo de triazolona usando condiciones similares a las descritas en los ejemplos anteriores. La re-protección de la pirrolidina, acoplamiento cruzado de Suzuki con diversos ácidos/ésteres aril borónicos, y después desprotección de la pirrolidina pueden después conducir a un intermedio de pirrolidina que puede acilarse en condiciones convencionales para proporcionar los compuestos totalmente funcionalizados.
- 15

Esquema V:

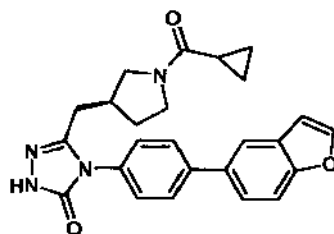


Condiciones: a) CH_2Cl_2 , ta; b) K_2CO_3 ac., reflujo; c) BOC_2O , NaOH ac; d) $\text{R}1\text{-B(OR)}_2$, PdCl_2dppf (cat.), NaHCO_3 ac. saturado, dioxano, 100°C ; e) HCl , dioxano; f) $\text{R}5\text{-C(O)Cl}$, DIPEA, CH_2Cl_2 .

- 5 De forma análoga, los intermedios de azetidina o carbamato pueden prepararse como se ha indicado en los Esquemas anteriores para los intermedios de pirrolidina, partiendo del ácido azetidínico, como se demuestra más adelante en los ejemplos.

Ejemplo 1

4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



10

a) (3S)-3-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

- En un matraz de fondo redondo de 2 l secado al horno, en una atmósfera de nitrógeno, se trató ácido ((3S)-1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonyl]-3-pirrolidinil)acético (60 g, 262 mmol) disuelto en éter dietílico (600 ml) con hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (55,2 g, 288 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (3,20 g, 26,2 mmol) y etanol (33,6 ml, 576 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 40 h. La mezcla de reacción comenzó en forma de una suspensión de color blanco, pero después se volvió una solución de color amarillo pálido con un material gomoso de color amarillo en el fondo del matraz después de 1 h, que fue difícil de agitar. Se añadió otra barra de agitación para conseguir la agitación de la mezcla; sin embargo, no se obtuvo ningún vórtice por lo que la reacción se agitó durante más tiempo que durante una noche para asegurar que se completaba la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con éter (400 ml) y se lavó con una solución acuosa 1 M de hidrogenosulfato sódico (800 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (800 ml). La fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un líquido transparente de color amarillo pálido (64,1 g, 249 mmol, 95 %). EM (EN)⁺ m/e 258,2 [M+H]⁺, 280,2 [M+Na]⁺.

b) [(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]acetato de etilo

- 25 En un matraz de fondo redondo, una solución de (3S)-3-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (64,1 g, 249 mmol) en HCl 4 M en dioxano (600 ml, 2400 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los análisis de una alícuota por CLEM confirmaron la retirada completa del grupo BOC del material de partida. La reacción se concentró al vacío para dar un líquido de color naranja pálido. Una solución de este intermedio en forma de la sal HCl en diclorometano (500 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (87 ml, 498 mmol) y se agitó durante 5 min a

temperatura ambiente. La solución de color amarillo se enfrió a 0 °C y se trató con cloruro de ciclopropanocarbonilo (24,9 ml, 274 mmol) mediante una jeringa. La solución de color naranja resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (400 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 200 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron al vacío, y se bombearon a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color naranja (249 mmol, cuantitativo). EM (EN)⁺ m/e 226,2 [M+H]⁺, 451,1 [2M+H]⁺.

c) 2-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetohidrazida

En un matraz de fondo redondo equipado con condensador de reflujo, una solución de color naranja de [(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetato de etilo (56,1 g, 249 mmol) en etanol (356 ml) se trató con monohidrato de hidrazina (242 ml, 4,98 mol). La solución de color amarillo resultante se agitó a 80 °C (reflujo) durante 15 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió etanol (100 ml) y la reacción se concentró (2 x) para dar a pale un aceite transparente de color amarillo. El aceite se disolvió en diclorometano (mientras se observaba la solución), se secó sobre MgSO₄, se concentró al vacío se bombeó a alto vacío durante una noche (16 h) para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente de color amarillo pálido (249 mmol, cuantitativo). EM (EN)⁺ m/e 212,0 [M+H]⁺, 423,2 [2M+H]⁺.

d) N-(4-bromofenil)-2-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida

En un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno, una solución de 2-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetohidrazida (52,6 g, 249 mmol) en diclorometano (356 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió isocianato de 4-bromofenilo (49,3 g, 249 mmol). Una vez que se disolvió el isocianato, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 27 h. Se formó rápidamente un precipitado de color blanco. La reacción se filtró para recoger el precipitado de color blanco, se lavó con 50 ml de diclorometano frío y se secó al aire. El sólido de color blanco se lavó con más cantidad de diclorometano frío (300 ml) y se secó mediante succión al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título (108,29 g, 63 % puro, 167 mmol, rendimiento del 67 %). EM (EN)⁺ m/e 409,2, 411,2 [M+H]⁺.

e) 4-(4-bromofenil)-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 10 l, equipado con un condensador de reflujo, un agitador mecánico y un tapón, una mezcla de N-(4-bromofenil)-2-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida en bruto (108,29 g, pureza del 63 %, 167 mmol) y carbonato potásico (115 g, 833 mmol) en agua (6 l) se agitó a la temperatura de reflujo (manta calefactora Variac ~130 °C) durante 18 h. El calefactor Variac se apagó y el matraz se retiró de la manta y se dejó enfriar a ~70 °C. Se sedimentó un sólido de color blanco en el fondo del matraz durante este tiempo. La fase líquida se extrajo en matraces Erlenmeyer de 2 l usando gravedad y entubado Tygon cargado inicialmente con agua. Cuando no pudo extraerse más líquido, la suspensión restante se filtró. El filtrado se añadió a un matraz Erlenmeyer y los contenidos de estos matraces se concentraron al vacío usando un rotovapor Buchi grande. Los análisis CLEM del sólido de color blanco filtrado mostraron que contenía el producto deseado. El sólido filtrado se añadió al sólido obtenido de la evaporación rotatoria. Se añadieron acetato de etilo (2 l) y agua (500 ml) a los contenidos del matraz y la mezcla se acidificó a pH ~5,5 usando una solución ac. 6 N de HCl. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 500 ml). Después, la fase acuosa se dividió en 3 porciones más pequeñas y cada una se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar un sólido de color blanco. La trituración del sólido con diclorometano (50 ml) seguido de secado por succión al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (59,27 g, 74 % puro, 112 mmol, rendimiento del 67 %). EM (EN)⁺ m/e 391,1, 393,3 [M+H]⁺. El filtrado se concentró al vacío, se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cargó directamente en una columna del gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix IF280, 0-100 %, MeOH a 10 % en CH₂Cl₂/CH₂Cl₂ (de manera eficaz MeOH a 0-10 %/CH₂Cl₂), SF65-400 g, 60 min) proporcionó otro lote del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,5 g, 90 % puro, 22 mmol, 13 %). El producto impuro pudo purificarse adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix IF280, MeOH a 0-5 %/CH₂Cl₂ durante 30 min, después MeOH a 5-10 % / CH₂Cl₂ durante 15 min) para proporcionar un producto deseado limpio en forma de un sólido de color blanco. El material purificado se usó en reacciones posteriores. EM (EN)⁺ m/e 391,1, 392,8 [M+H]⁺.

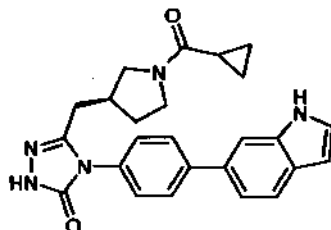
f) 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un vial para microondas, una mezcla de 4-(4-bromofenil)-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (322 mg, 0,77 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano (208 mg, 0,85 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (32 mg, 0,04 mmol) en una solución ac. 3 M de carbonato potásico (1,5 ml, 3 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Las fases se separaron y una alícuota de la fase acuosa de carbonato potásico básico se analizó por CLEM y mostró que el producto deseado estaba presente. La fase acuosa se acidificó usando una solución ac. 1 N de HCl a pH ~6 según papel de pH y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix IF280, MeOH a 0-10 %/CH₂Cl₂, SFI5-12 g, 20 min), seguido de otra purificación (EtOAc a 100 % durante 10 min y después MeOH a 0-8 %/CH₂Cl₂ durante 15 min) y finalmente purificación posterior por

cromatografía sobre gel de sílice (Analogix IF280, SF15-4 g, Disolvente A = EtOAc; Disolvente B = MeOH a 10 % /CH₂Cl₂; Gradiente: A a 100 % durante 10 min después aumentado a B a 100 % durante 20 min (es decir 0-100 % de B/A) proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (232 mg, 0,53 mmol, 69 %). EM (EN)⁺ m/e 428,9 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 2

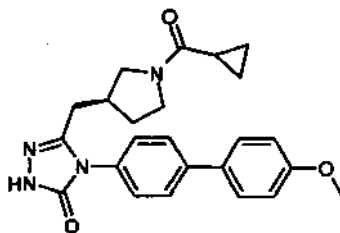
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



Se combinaron 4-(4-bromofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,100 g, 0,256 mmol), ácido 1H-indol-6-ilborónico (0,082 g, 0,511 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,030 g, 0,026 mmol) y K₃PO₄ (0,217 g, 1,022 mmol) en etanol (4 ml) y agua (4 ml), purgado con N₂, y se irradió en un reactor de microondas durante 1 h a 110 °C, tiempo después del cual el análisis de CLEM indicó la conversión completa. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se diluyó con 100 ml de EtOH y se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre diclorometano y agua (se añadió una cantidad mínima de CH₃OH para alcanzar la solubilidad completa), y la fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice de 40 g eluyendo con EtOAc a 100 % a CH₃OH a 10 %/CH₂Cl₂ para dar 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,115 g, 0,269 mmol, rendimiento cuantitativo) en forma de una espuma de color blanco. CL-EN (EN) m/z 426,51 [M-1]. CL-EM (EN⁺) m/z 428,30 [M+H]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,72 (d, J = 4,08 Hz, 1H), 11,23 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,49, 2,79 Hz, 2 H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,27 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,43, 6,50 Hz, 2 H), 7,41 (t, J = 2,69 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,27, 1,50 Hz, 1H), 6,47 (t, J = 2,04 Hz, 1H), 3,61-3,86 (m, 1H), 3,47-3,60 (m, 1H), 2,87-3,43 (m, 2 H), 2,34-2,66 (m, 3 H), 1,91-2,13 (m, 1H), 1,44-1,74 (m, 2 H), 0,61-0,73 (m, 4H).

Ejemplo 3

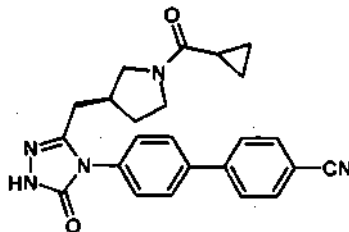
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



Un vial se cargó con una suspensión de 4-(4-bromofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (100 mg, 0,256 mmol), ácido [4-(metiloxi)fenil]borónico (78 mg, 0,511 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29,5 mg, 0,026 mmol) y fosfato tripotásico (217 mg, 1,022 mmol) en etanol (4,0 ml) y agua (4,00 ml), después se purgó con nitrógeno y se cerró herméticamente con un septo de teflón convencional (sello de aluminio engarzado). Después, la reacción se calentó en un bloque de aluminio a 110 °C durante 3 h. La suspensión de color amarillo resultante se diluyó con etanol, después se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se trituró en diclorometano, después la solución decantada se aplicó directamente a una columna de sílice de reserva convencional (Analogix SF25-40 g) y se eluyó en primer lugar con acetato de etilo a 100 % durante 5 min y después con metanol a 7 % en diclorometano. Las fracciones deseadas combinadas se evaporaron a un aceite incoloro que se cristalizó en hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (78 mg, 72,2 %). EM (EN)⁺ m/e 419,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

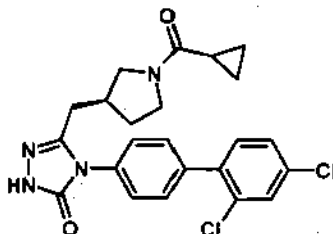
4'-3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-4-bifenilcarbonitrilo



5 Un vial se cargó con una suspensión de 4-(4-bromofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (100 mg, 0,256 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (75 mg, 0,511 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29,5 mg, 0,026 mmol) y fosfato tripotásico (217 mg, 1,022 mmol) en etanol (4,0 ml) y agua (4,00 ml), después se purgó con nitrógeno y se cerró herméticamente con un septo de teflón convencional (sello de aluminio engarzado). Después, la reacción se calentó en un bloque de aluminio a 110 °C durante 2 h. La suspensión de color amarillo resultante se diluyó con etanol, se trató con polvo de sílice (2 g), después se evaporó a presión reducida. El polvo secado se puso en un adaptador de columna (adaptador Analogix Dasi) acoplado a una columna de sílice de reserva convencional (Analogix SF25-40 g) y eluyendo con acetato de etilo durante 10 min y después con metanol a 7 % en diclorometano. Las fracciones deseadas combinadas se evaporaron para dar un aceite incoloro que se cristalizó en hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 28,1 %). EM (EN)⁺ m/e 414,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

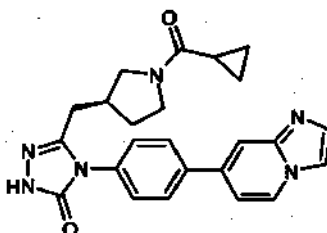
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



20 Un vial se cargó con una suspensión de 4-(4-bromofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (100 mg, 0,256 mmol), ácido (2,4-diclorofenil)borónico (98 mg, 0,511 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29,5 mg, 0,026 mmol) y fosfato tripotásico (217 mg, 1,022 mmol) en etanol (4,0 ml) y agua (4,00 ml) después se purgó con nitrógeno y se cerró herméticamente con un septo de teflón convencional (sello de aluminio engarzado). La reacción se calentó en un bloque de aluminio a 110 °C durante 2 h. la reacción enfriada se diluyó con etanol, después se evaporó a presión reducida para dar un residuo de color amarillo. El residuo se trituró en metanol y la fase de metanol filtrada se purificó por HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 20-70 %p/TFA a 0,1 %/agua p/TFA a 0,1 %). Las fracciones del producto deseado se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un residuo que se recrystalizó en hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26 mg, 21,8 %). EM (EN)⁺ m/e 457,0, 459,2 [M+H]⁺, patrón de cloro.

Ejemplo 6

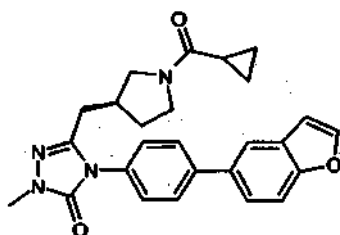
30 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(4-imidazo[1,2-α]piridin-7-ilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



Un vial se cargó con una suspensión de 4-(4-bromofenil)-5-[[3-(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (100 mg, 0,256 mmol), ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-ilborónico (83 mg, 0,511 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29,5 mg, 0,026 mmol) y fosfato tripotásico (217 mg, 1,022 mmol) en etanol absoluto (5,0 ml) y agua (5,00 ml), después se purgó con nitrógeno y se cerró herméticamente con un septo de teflón convencional (sello de aluminio engarzado). Después, la reacción se calentó en un bloque de aluminio a 95 °C durante 6 h. La solución de color amarillo resultante se evaporó al vacío para dar un residuo que se trituró en DMSO, se filtró a través de un adaptador de jeringa de nylon, después se purificó por HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 10-40 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones del producto deseado se combinaron, se trataron con bicarbonato sódico acuoso saturado y se evaporaron para dar un residuo que se suspendió en MeOH a 5 % en diclorometano y se filtró a través de un lecho corto de sílice (~2 g). El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (56 mg, 48,6 %). EM (EN)⁺ m/e 429,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

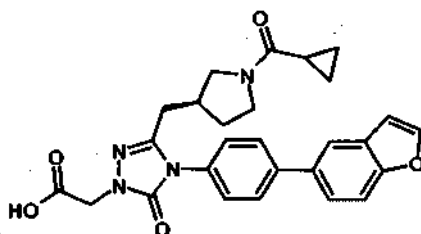
4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3-(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) A una solución de 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3-(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (85 mg, 0,198 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en un vial para microondas de 5 ml se le añadió carbonato potásico (55 mg, 0,398 mmol, 2 equiv.) y yoduro de metilo (2 M en *t*-butilmetil éter, 0,100 ml, 1 equiv.). El vial reacción se tapó, se purgó con gas de nitrógeno y se agitó durante 16 h a 80 °C. El análisis por CL/EM mostró que la reacción había avanzado un 70 %. Se añadieron 0,050 ml más de una solución 2 M de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 6 h. El análisis por CL/EM mostró que la reacción había avanzado a 95 %. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron 3 x con una solución diluida de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 23-55 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto se neutralizaron con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado, se combinaron y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 42 %). EM (EN)⁺ m/e 443,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

ácido (4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-3-[[3-(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético

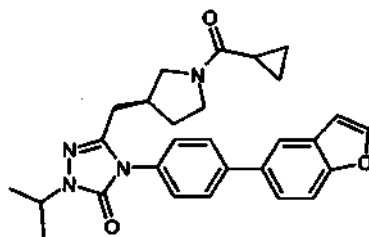


a) A una solución de 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3-(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (50 mg, 0,117 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en un vial para microondas de 5 ml se añadió carbonato potásico (80 mg, 0,58 mmol, 5 equiv.) y cloroacetato de *tert*-butio (21 mg, 0,14 mmol, 1,2 equiv.). El vial se tapó, se purgó con gas de nitrógeno y se agitó durante 16 h a 80 °C. El análisis por CL/EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Las extracciones orgánicas se combinaron y se lavaron 3 x con una solución diluida de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el éster intermedio en bruto (EM (EN)⁺ m/e 487,3 [M+H]⁺). En un matraz de fondo redondo de 50 ml, el

(4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il] acetato de 1,1-dimetiletilo en bruto se disolvió en 9 ml de diclorometano. Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 12,98 mmol) a la solución, que se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h en burbujeo con nitrógeno. El análisis por CL/EM mostró que la reacción se había completado. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 10-75 % p/TFA a 0,1 %/agua p/TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto se neutralizaron con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado, se combinaron y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 56 %). EM (EN)⁺m/e 487,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

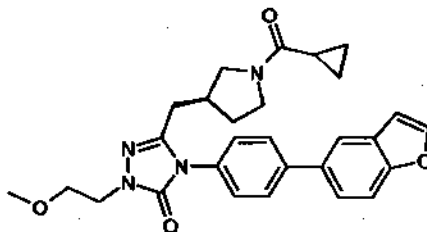
10 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2-(1-metiletil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



15 a) A una solución de 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (60 mg, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en un vial para microondas de 5 ml se le añadió carbonato potásico (60 mg, 0,434 mmol, 3,1 equiv.) y 2-yodopropano (34 mg, 0,200 mmol, 1,4 equiv.). El vial se tapó y se purgó con gas de nitrógeno y la reacción se agitó durante 16 h a 80 °C. El análisis por CL/EM mostró que la reacción había avanzado únicamente un 15 %. A la mezcla de reacción se le añadió otro equivalente de 2-yodopropano y la solución se irradió en el microondas a 160 °C durante 30 min. El análisis por CL/EM mostró que la reacción había avanzado a un 35 % de finalización. La mezcla de reacción se sometió a varias repeticiones de condiciones de microondas, aumentando la temperatura de reacción y el tiempo de reacción, hasta que se alcanzaron las condiciones finales de 180 °C durante 3 h. Se determinó mediante análisis por CL/EM que la reacción había avanzado a 90 % de finalización. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Las extracciones orgánicas se combinaron y se lavaron 3 x con una solución diluida de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 25-65 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto se neutralizaron con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado, se combinaron y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 27 %). EM (EN)⁺ m/e 471,3 [M-Hf].

30 Ejemplo 10

4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2-[2-(metiloxi)etil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

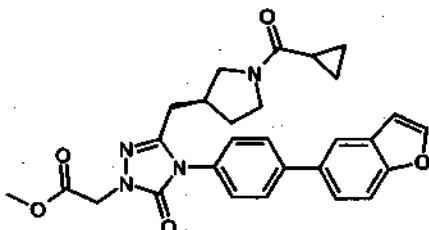


35 a) A una solución de 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (60 mg, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en un vial para microondas de 5 ml se le añadió carbonato potásico (60 mg, 0,434 mmol, 3,1 equiv.) y 2-cloroetil metil éter (21 mg, 0,220 mmol, 1,5 equiv.). El vial se tapó y se purgó con gas de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80 °C. El análisis por CL/EM mostró que la reacción había avanzado a 80 % de finalización. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron 3 x con una solución diluida de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 25-65 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto se neutralizaron con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado, se combinaron y se

extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 33 %). EM (EN)⁺ m/e 487,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

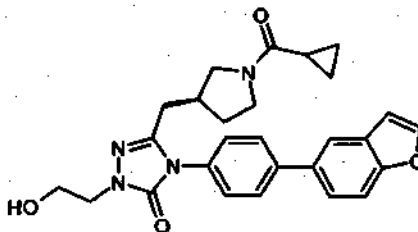
5 (4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-3-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il] acetato de metilo



10 a) A una solución de 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (55 mg, 0,128 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en un vial para microondas de 5 ml se le añadió carbonato potásico (60 mg, 0,434 mmol, 3,3 equiv.) y cloroacetato de metilo (25 mg, 0,227 mmol, 1,7 equiv.). El vial se tapó y se purgó con gas de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80 °C. El análisis por CL/EM mostró que la reacción había llegado a finalización. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron 3 x con una solución diluida de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 20-55 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ 0,1 % TFA). Las fracciones de producto se neutralizaron con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado, se combinaron y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 57 %). EM (EN)⁺ m/e 501,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

20 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-2-(2-hidroxietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

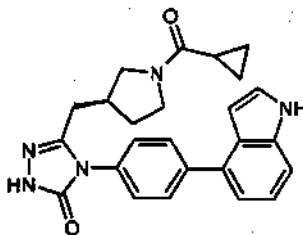


25 a) A una solución de 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (55 mg, 0,128 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en un vial para microondas de 5 ml se le añadió carbonato potásico (60 mg, 0,434 mmol, 3,3 equiv.) y 2-cloroetanol (24 mg, 0,299 mmol, 2,3 equiv.). El vial se tapó y se purgó con gas de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80 °C. El análisis por CL/EM mostró que la reacción había llegado a finalización. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Las extracciones orgánicas se combinaron y se lavaron 3 x con una solución diluida de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 20-55 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto se neutralizaron con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado, se combinaron y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 67 %). EM (EN)⁺ m/e 473,2 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 13

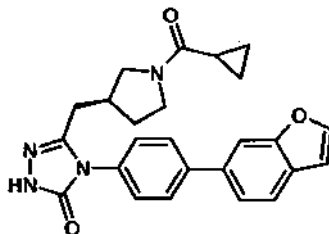
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-4-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Una solución de 4-(4-bromofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,256 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con ácido 1H-indol-4-ilborónico (0,386 mmol), aducto de dicloro[1,1']bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10,4 mg), y carbonato potásico ac. 2 M (0,511 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo de color pardo se purificó por HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 20-40 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se neutralizaron con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado, se concentraron a presión reducida y se extrajeron con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación adicional del sólido resultante por cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-7 %/diclorometano) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (55 mg, rendimiento del 48 %). EM (EN)⁺ m/e 428,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

4-[4-(1-benzofuran-6-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 20 a) 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Una solución de 4-(4-bromofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,256 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con bis(pinocolato)diboro (0,268 mmol), aducto de dicloro[1,1']bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10,4 mg) y acetato potásico (0,639 mmol). La mezcla de reacción de color negro se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 100 °C durante seis h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color pardo (cuantitativo). No se realizó ninguna purificación adicional y el producto se usó según estaba. EM (EN)⁺ m/e 439,0 [M+H]⁺ (éster borónico parcialmente hidrolizado a ácido libre con EM (EN)⁺ m/e 357,0 [M+H]⁺ sobre CL/EM).

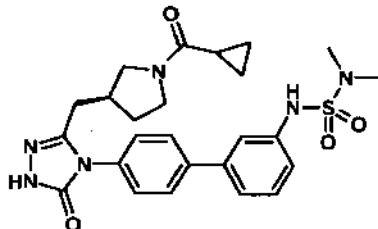
b) 4-[4-(1-benzofuran-6-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Una solución de 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,235 mmol) en dioxano (1,5 ml) se trató con trifluorometanosulfonato de 1-benzofuran-6-ilo (0,230 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (11,5 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (0,705 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-8 %/diclorometano), seguido de purificación por HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 20-45 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se neutralizaron con la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado, se concentraron a

presión reducida y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (16 mg, rendimiento del 15 %). EM (EN)⁺ m/e 428,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

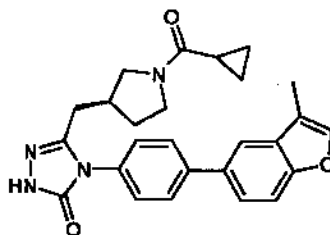
- 5 *N'*-[4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-3-bifenilil]-*N,N*-dimetilsulfamida



- 10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13a con ácido (3-[[[(dimetilamino)sulfonyl]amino]fenil]borónico (1,05 equiv.) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (37 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18; 30 x 50 mm; acetonitrilo a 5-25 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 511,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

- 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(3-metil-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 a) ácido [(2-acetil-4-bromofenil)oxi]acético

Una solución de 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etanona (9,53 mmol) en agua (70 ml) se trató con ácido cloroacético (11,64 mmol) y una solución de NaOH (21,25 mmol) en agua (20 ml). La suspensión de color amarillo resultante se lavó abundantemente con N₂ y se agitó a reflujo durante una noche. El análisis por CLEM indicó la consumición del material de partida y la formación del producto deseado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se acidificó a pH ~3 con HCl ac. 1 N. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C dando como resultado la formación de un precipitado. Un sólido pegajoso de color gris se filtró y se usó sin purificación adicional. EM (EN)⁺ m/e 273/275 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromo).

- b) 5-bromo-3-metil-1-benzofurano

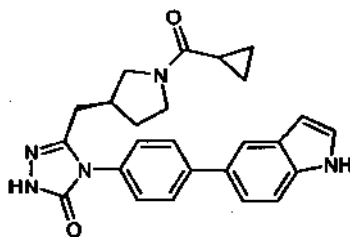
25 Una solución de ácido [(2-acetil-4-bromofenil)oxi]acético (1,648 mmol) en ácido acético (2,075 ml) se trató con acetato sódico (9,89 mmol) y anhídrido acético (21,42 mmol). La solución de reacción se calentó con agitación a 140 °C durante 3,5 h. El análisis por CLEM mostró un producto principal que no se ionizó y la consumición del material de partida. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo y se lavó con NaOH ac. 1 N hasta que la fase acuosa fue básica (pH ~12). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron hasta un aceite al vacío. No se realizó ninguna purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,67 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,38-7,45 (m, 2 H) 7,32-7,38 (m, 1H) 2,24 (d, J = 1,26 Hz, 3 H).

- c) 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(3-metil-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

35 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14b con 5-bromo-3-metil-1-benzofurano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (33 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18; 30 x 50 mm; acetonitrilo a 15-45 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 443,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

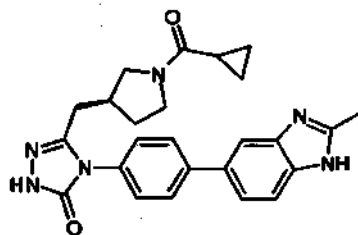
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13a con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (1,05 equiv.) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (45 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 15-35 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 428,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

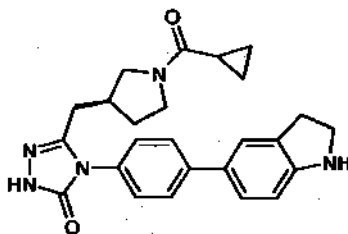
10 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14b con 5-bromo-2-metil-1H-benzoimidazol se obtuvo el compuesto del título. Sin embargo, el compuesto del título era únicamente un poco soluble en diclorometano, por lo que la mezcla de reacción completada se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se concentró a sequedad al vacío. El material en bruto se trituró con metanol, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. Después, el residuo en bruto de color pardo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Gilson, Xbridge C-18: 19 x 100 mm; acetonitrilo a 0-35 %/agua +0,1 % de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (19 %). EM (EN)⁺ m/e 443,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

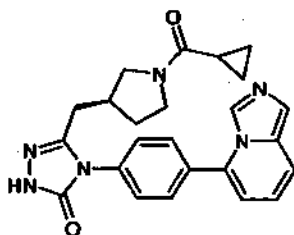
20 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 25 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14b con 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18 %). Se utilizaron cromatografía de gel de sílice (metanol a 0-9 %/diclorometano) y HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 0-25 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 430,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

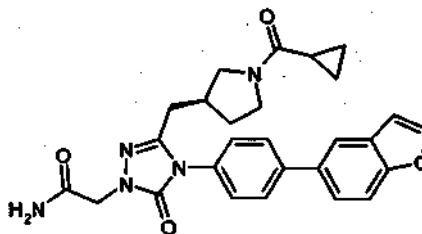
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(4-imidazo[1,5-a]piridin-5-ilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14b con 5-bromoimidazo[1,5-a]piridina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (22 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 0-25 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 429,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

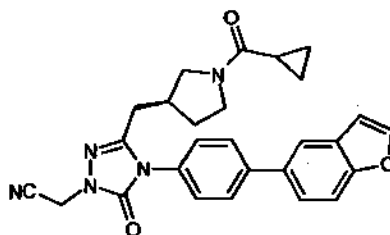
10 2-[4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida



- 15 a) A una solución de 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (50 mg, 0,117 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en un vial para microondas de 5 ml se le añadió carbonato potásico (50 mg, 0,362 mmol, 3,1 equiv.) y 2-cloroacetamida (16 mg, 0,175 mmol, 1,5 equiv.). El vial se tapó y se purgó con gas de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80 °C. El análisis por CL/EM mostró que la reacción había llegado a finalización. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Las extracciones orgánicas se combinaron y se lavaron 3 x con una solución diluida de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 20-50 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto se neutralizaron con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado, se combinaron y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 44 %). EM (EN)⁺ m/e 486,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

25 (4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida

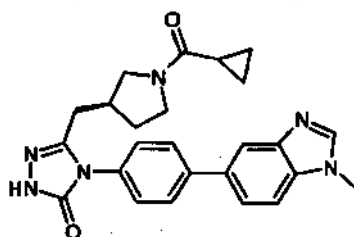


- 30 a) A una solución de 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (55 mg, 0,128 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en un vial para microondas de 5 ml se le añadió carbonato potásico (70 mg, 0,51 mmol, 4 equiv.) y cloroacetamida (17 mg, 0,231 mmol, 1,8 equiv.). El vial se tapó y se purgó con gas de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80 °C. El análisis por CL/EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en

una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Las extracciones orgánicas se combinaron y se lavaron 3 x con una solución diluida de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 25-60 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto se neutralizaron con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado, se combinaron y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 48 %). EM (EN)⁺ m/e 468,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

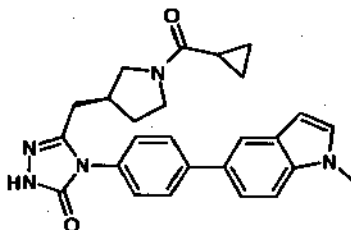
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1-metil-1H-benzoimidazol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14b con 5-bromo-1-metil-1H-benzoimidazol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (6 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna Gilson, Xbridge C-18: 19 x 100 mm; acetonitrilo a 0-35 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 443,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) 5-bromo-1-metil-1H-indol

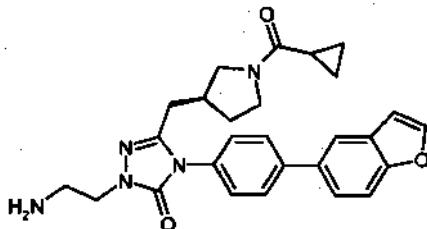
20 Una solución de 5-bromo-1H-indol (1,530 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se trató con NaOH (2,295 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la solución se trató con yoduro de metilo (4,59 mmol) y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color amarillo se usó sin purificación adicional. EM (EN)⁺ m/e 210/212 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromo).

b) 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14b con 5-bromo-1-metil-1H-indol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (28 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 0-10 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 442,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

2-(2-aminoetil)-4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) 2-[2-(4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-3-[[3(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona

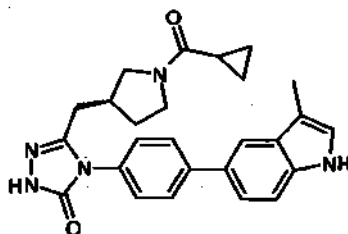
A una solución de 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (300 mg, 0,699 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) en un vial para microondas de 5 ml se le añadió carbonato potásico (300 mg, 2,1 mmol, 3 equiv.) y *N*-(2-cloroetil)ftalimida (300 mg, 1,43 mmol, 2 equiv.). El vial se tapó y se purgó con gas de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90 °C. El análisis por CL/EM mostró que la reacción había avanzado a 20 % de finalización. La reacción se irradió en el microondas a 185 °C durante 60 min. El análisis por CL/EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron 3 x con una solución diluida de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 30-60 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto se neutralizaron con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado, se combinaron y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio (142 mg, 33 %). EM (EN)⁺ m/e 602,0 [M+H]⁺.

- 20 b) 2-(2-aminoetil)-4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un matraz de fondo redondo de 50 ml que contenía 2-[2-(4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-3-[[3(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (130 mg, 0,216 mmol) y etanol (4 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (82 mg, 2,55 mmol, 11 equiv.). El matraz se equipó con un condensador y la reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. El análisis por CL/EM mostró que la desprotección de ftalimida se había completado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 10-45 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto se neutralizaron con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado, se combinaron y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 63 %). EM (EN)⁺ m/e 472,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

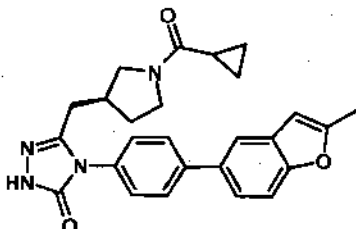
5-[[3(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(3-metil-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 35 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14b con 5-bromo-3-metil-1H-indol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (21 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna Gilson, Xbridge C-18:19 x 100 mm; acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 442,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2-metil-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 a) ácido 2-[(4-bromo-2-formilfenil)oxi]propanoico

Una solución de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (4,97 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se trató con carbonato potásico (14,92 mmol) y 2-bromopropanoato de etilo (5,97 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CLEM indicó la formación del éster intermedio deseado, y la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El material en bruto se disolvió en una mezcla 3:1 de metanol:agua (20 ml) y se calentó a 50 °C con agitación. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH ~3 usando HCl ac. 1 N. El metanol se retiró al vacío y la solución acuosa resultante se diluyó con agua (100 ml). La solución se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido de color beige resultante se usó sin purificación adicional (1,38 gramos, rendimiento del 80 %). EM (EN)⁺m/e 273/275 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromo).

15 b) 5-bromo-2-metil-1-benzofurano

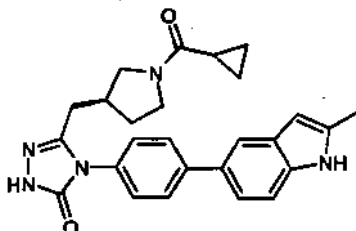
Una solución de ácido 2-[(4-bromo-2-formilfenil)oxi]propanoico (5,08 mmol) en anhídrido acético (6 ml) se trató con acetato sódico (15,25 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La solución de reacción de color pardo se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con tolueno (10 ml). Después, la solución se trató con NaOH ac. 1 N (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después, la solución se diluyó adicionalmente con agua (50 ml) y se extrajo usando acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo de color pardo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (660 mg, rendimiento del 62 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,73 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,47 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,35 (dd, J = 8,72, 2,15 Hz, 1H) 6,58 (s, 1H) 2,45 (d, J = 1,01 Hz, 3 H).

25 c) 5-[[[(36)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2-metil-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14b con 5-bromo-2-metil-1-benzofurano se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (14 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna Gilson, Xbridge C-18:19 x 100 mm; acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 443,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

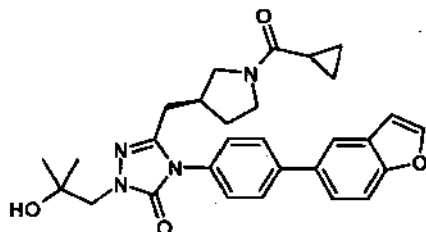
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2-metil-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



35 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14b con 5-bromo-2-metil-1H-indol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (25 %). Se utilizaron HPLC de fase inversa (columna Gilson, Xbridge C-18:19 x 100 mm; acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) y cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-8 %/diclorometano) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 442,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 29

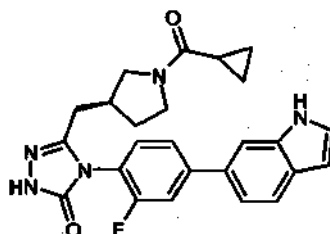
4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) A una solución de 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (100 mg, 0,233 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en un vial para microondas de 5 ml se añadió carbonato potásico (100 mg, 0,724 mmol, 3,1 equiv.) y 1-cloro-2-metil-2-propanol (50 mg, 0,461 mmol, 2 equiv.). El vial se tapó y se purgó con gas de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80 °C. El análisis por CL/EM no mostró reacción. Después, la solución se irradió en el microondas a 185 °C durante 60 min. El análisis por CL/EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Las extracciones orgánicas se combinaron y se lavaron 3 x con una solución diluida de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna LUNA C-18: 30 x 50 mm; acetonitrilo a 25-55 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto se neutralizaron con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado, se combinaron y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 48 %). EM (EN)⁺ m/e 501,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

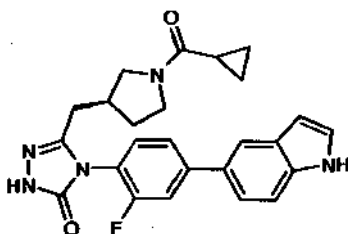
5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-4-[2-fluoro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 20 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32d con ácido 1H-indol-6-ilborónico (1,0 equiv.) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (58 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna Gilson, Xbridge C-18:19 x 100 mm; acetonitrilo a 25-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 446,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

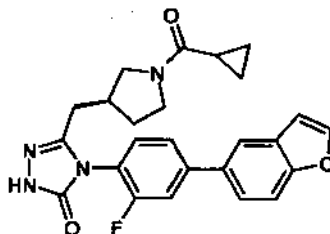
5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-4-[2-fluoro-4-(1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 30 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32d con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (45 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna Gilson, Xbridge C-18:19 x 100 mm; acetonitrilo a 25-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 446,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-fluorofenil]-5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 a) (3S)-3-(2-hidrazino-2-oxoetil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una solución de ácido ((3S)-1-((1,1-dimetiletiloxi)carbonil)-3-pirrolidinil)acético (5 g, 21,81 mmol) en éter dietílico (50 ml) se trató con *N,N*-dimetil-4-piridinamina (2,181 mmol), *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida (HCl) (23,99 mmol) y etanol (48,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CLEM indicó que todo el material de partida se había convertido en el éster metílico deseado. Los contenidos de la reacción se diluyeron con éter (100 ml) y se lavó con una solución ac. saturada de NaHSO₄, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El aceite transparente resultante se disolvió en etanol (25 ml), se trató con monohidrato de hidrazina (436 mmol) y se agitó durante una noche a 80 °C. El análisis de CLEM indicó la conversión completa del intermedio. La solución de reacción se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (4,65 gramos, rendimiento del 88 %). No se utilizó ninguna purificación adicional. EM (EN)⁺ m/e 244,2 [M-H]⁺.

b) (3S)-3-[2-(2-[[4-bromo-2-fluorofenil]amino]carbonil)hidrazino]-2-oxoetil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una solución de (3S)-3-(2-hidrazino-2-oxoetil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (6,58 mmol) en diclorometano (15 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con 4-bromo-2-fluoro-1-isocianatobenceno (6,58 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después de ~30 min se había formado un sólido de color blanco. Los contenidos de la reacción se concentraron a sequedad al vacío. No se realizó ninguna purificación adicional en el sólido de color blanco resultante (3,01 gramos, 100 %). EM (EN)⁺ m/e 459/461 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromo).

c) 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Una solución de (3S)-3-[2-(2-[[4-bromo-2-fluorofenil]amino]carbonil)hidrazino]-2-oxoetil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,59 mmol) en agua (150 ml) se trató con carbonato potásico (17,96 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. Se había formado un sólido de color blanco en la parte superior de la solución acuosa. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El análisis por CLEM indicó la consumición completa del material de partida y la mezcla se concentró a sequedad al vacío. El material en bruto se disolvió en diclorometano (100 ml) y se trató con una solución de cloruro de ciclopropanocarbonilo (3,59 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de 30 min de agitación. El análisis de CLEM indicó que el intermedio de amina se había convertido en una mezcla del producto deseado y un producto que correspondía a un producto bis-acilado. La solución de reacción se concentró a sequedad al vacío y se disolvió en metanol (50 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por CLEM indicó que la mayoría del material ahora existía en forma de una mezcla del producto deseado y la amina intermedia. Se añadieron porciones adicionales de cloruro de ciclopropanocarbonilo (3,59 mmol) a la mezcla de reacción dos veces (30 min por separado). El análisis por CLEM indicó la conversión completa del intermedio amina. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N. El metanol se retiró al vacío, y la fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico ac. saturado, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío a sequedad. El sólido resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-10 %/diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (850 mg, rendimiento del 58 %). EM (EN)⁺ m/e 409/411 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromo).

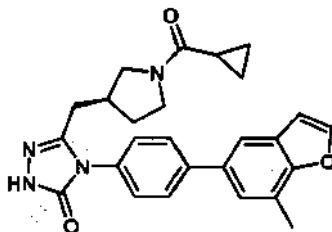
d) 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-fluorofenil]-5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Una solución de 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,244 mmol) en dioxano (1,5 ml) se trató con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano (0,269 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (9,9 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (0,733 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo de color pardo se purificó por HPLC de fase inversa

(columna Gilson, Xbridge C-18:19 x 100 mm; acetonitrilo a 25-55 %/agua + 0,1 % de NH_4OH). Las fracciones de producto se seleccionaron, se combinaron y se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (57 mg, rendimiento del 50 %). EM (EN)⁺ m/c 447,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

- 5 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-metil-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on
a



a) ácido [(4-cloro-2-formil-6-metilfenil)oxi]acético

- 10 Una solución de 5-cloro-2-hidroxi-3-metilbenzaldehído (5,86 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se trató con carbonato potásico (17,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se trató con bromoacetato de metil o (7,03 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CLEM indicó la formación del éster intermedio deseado y la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El material en bruto se disolvió en una mezcla 3:1 de metanol:agua (20 ml) y se calentó a 50 °C con agitación. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH ~3 usando HCl ac. 1 N. El metanol se retiró al vacío y la solución acuosa resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido de color beige resultante se usó sin purificación adicional (1,07 gramos, rendimiento del 80 %). EM (EN)⁺ m/e 229,1 [M+H]⁺.

b) 5-cloro-7-metil-1-benzofurano

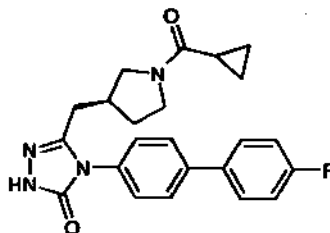
- 20 Una solución de ácido [(4-cloro-2-formil-6-metilfenil)oxi]acético (4,69 mmol) en anhídrido acético (20 ml) se trató con acetato sódico (14,07 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo y se agitó durante tres días. La solución de reacción de color pardo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con tolueno (10 ml). Después, la solución se trató con NaOH ac. 1 N (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después, la solución se diluyó adicionalmente con agua (50 ml) y se extrajo usando acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo de color pardo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (120 mg, rendimiento del 15 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 7,55 (d, 7=1,77 Hz, 1H) 7,20 (d, 7=1,01 Hz, 1H) 6,94 (d, 7=2,27 Hz, 1H) 2,47 (s, 3 H).

c) 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-metil-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

- 30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14b con 5-cloro-7-metil-1-benzofurano (1,2 equiv.) y agitación durante 3 días se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (21 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna Gilson, Xbridge C-18:19 x 100 mm; acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH_4OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 443,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

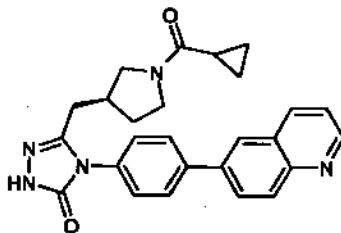
- 35 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(4'-fluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 40 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13a con ácido (4-fluorofenil)borónico (1,1 equiv.) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (59 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna Gilson, Xbridge C-18: 19 x 100 mm; acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH_4OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 407,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

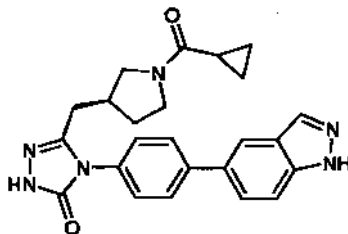
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(6-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13a con 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (1,0 equiv.) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (58 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna Gilson, Xbridge C-18; 19 x 100 mm; acetonitrilo a 10-40 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 440,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

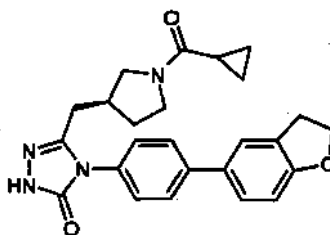
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indazol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13a con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (1,0 equiv.) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (46 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna Gilson, Xbridge C-18; 19 x 100 mm; acetonitrilo a 10-40 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 429,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

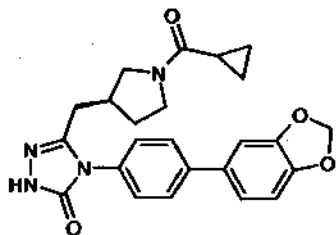
15 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 20 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13a con ácido 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilborónico (1,1 equiv.) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (54 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna Gilson, Xbridge C-18; 19 x 100 mm; acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 431,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

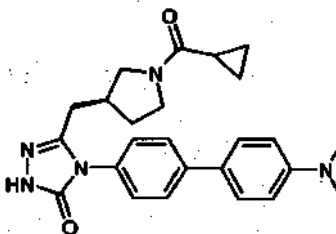
4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13a con ácido 1,3-benzodioxol-5-ilborónico, (1,1 equiv.) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (39 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna Gilson, Xbridge C-18: 19 x 100 mm; acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 433,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

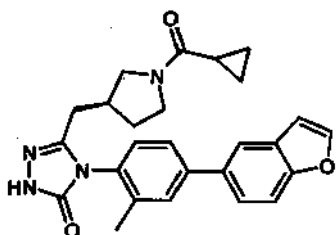
5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-4-[4-(dimetilamino)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13a con ácido [4-(dimetilamino)fenil]borónico (1,1 equiv.) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (63 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (columna Gilson, Xbridge C-18: 19 x 100 mm; acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 432,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

15 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-metilfenil]-5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- a) *N*-(4-Bromo-2-metilfenil)-2-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)acetil]hidrazin-carboxamida
- 20 A una solución de 2-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)acetil]hidrazin-carboxamida (800 mg, 3,79 mmol) en diclorometano seco (5 ml) se le añadió 4-bromo-1-isocianato-2-metilbenceno (803 mg, 3,79 mmol). La reacción se dejó avanzar durante 1 h a temperatura ambiente (se volvió una suspensión espesa que no pudo agitarse). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y el precipitado se recogió por filtración. Se obtuvo un segundo cultivo por filtración y los dos cultivos se combinaron, se aclararon con diclorometano mínimo y se secaron a peso constante a alto vacío
- 25 para proporcionar el producto del título (1,54 g, 3,64 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN)⁺ m/e 422,9 [M+H]⁺. Este material era 76 % puro según CLEM (UV214) y se usó como tal en la siguiente etapa.
- b) 4-(4-Bromo-2-metilfenil)-5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona
- 30 A una suspensión de *N*-(4-bromo-2-metilfenil)-2-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)acetil]hidrazin-carboxamida (925 mg, 2,185 mmol) en agua (45 ml) se le añadió K₂CO₃ (1510 mg, 10,93 mmol). El matraz de reacción se equipó

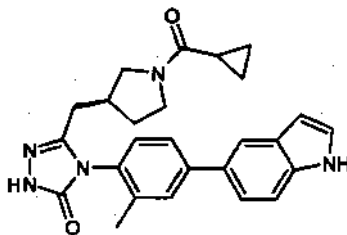
con un condensador de reflujo y se calentó a reflujo (baño = 130 °C) con agitación. Después de 5 h (el análisis de CLEM no indicó ningún material de partida restante), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para recoger una pequeña cantidad de precipitado de color blanco (se determinó que esto contenía una cantidad muy pequeña, por lo que se descartó). El filtrado acuoso se ajustó a pH ~5,5 con HCl ac. 1 N y se extrajo con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se secaron a peso constante a alto vacío para proporcionar 4-(4-bromo-2-metilfenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (485 mg, 1,197 mmol, rendimiento del 54,8 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN)⁺ m/e 405,2, 407,4 [M+H]⁺. El producto se determinó que era un 90 % puro según CLEM (UV214) y llevó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

c) 4-[4-(1-Benzofuran-5-il)-2-metilfenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Un vial para microondas se cargó con 4-(4-bromo-2-metilfenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (100 mg, 0,247 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano (63,2 mg, 0,259 mmol), PdCl₂(dppf) (9,03 mg, 0,012 mmol), K₂CO₃ (85 mg, 0,617 mmol), 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml). La reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min (el análisis de CLEM indicó la conversión completa del material de partida en el producto deseado). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Gilson, YMC-Pack ODS-A C18 5 µm 75 x 30 mm, MeCN a 10-90 %/agua + TFA a 0,1 %, inyecciones de 3 x 1 ml). Las fracciones apropiadas se concentraron a sequedad y el residuo se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH 5 con NH₄OH conc. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a peso constante al vacío para proporcionar el producto del título (40 mg, 0,090 mmol, rendimiento del 36,6 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN)⁺ m/e 443,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

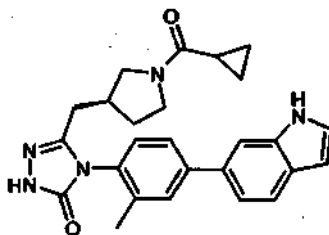
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1f7-indol-5-il)-2-metilfenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) Un vial para microondas se cargó con 4-(4-bromo-2-metilfenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (100 mg, 0,247 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (60,0 mg, 0,247 mmol), PdCl₂(dppf) (9,03 mg, 0,012 mmol), K₂CO₃ (85 mg, 0,617 mmol), 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml). La reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min (el análisis CLEM la conversión completa del material de partida en el producto deseado). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Gilson, YMC-Pack ODS-A C18 5 µm 75 x 30 mm, MeCN a 10-90 %/agua + TFA a 0,1 %, inyecciones de 3 x 1 ml). Las fracciones apropiadas se concentraron para retirar la mayoría del MeCN, dejando una suspensión acuosa del producto. El precipitado se recogió por filtración, se aclaró con una cantidad mínima de agua y se secó a peso constante al vacío para proporcionar el producto del título (58 mg, 0,131 mmol, rendimiento del 53,2 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN)⁺ m/e 442,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,73 (d, J = 4,04 Hz, 1H), 11,21 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,57-7,67 (m, 1H), 7,43-7,54 (m, 2H), 7,32-7,43 (m, 2H), 6,51 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 3,60-3,89 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 3,39-2,86 (m, 2H), 2,28-2,49 (m, 3H), 2,13-2,21 (m, 3H), 1,96 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 1,41-1,75 (m, 2H), 0,60-0,76 (m, 4H).

Ejemplo 42

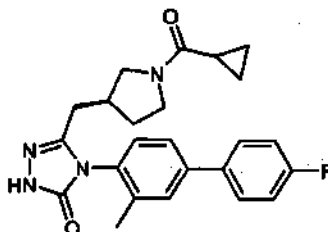
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-6-il)-2-metilfenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 a) Un vial para microondas se cargó con 4-(4-bromo-2-metilfenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (105 mg, 0,259 mmol), ácido 1H-indol-6-ilborónico (41,7 mg, 0,259 mmol), PdCl₂(dppf) (9,48 mg, 0,013 mmol), K₂CO₃ (90 mg, 0,648 mmol), 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml). La reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min (el análisis de CLEM indicó la conversión completa del material de partida en el producto deseado). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Gilson, YMC-Pack ODS-A C18 5 µm 75 x 30 mm, MeCN a 10-90 %/agua + TFA a 0,1 %, inyecciones de 3 x 1 ml). Las fracciones apropiadas se concentraron para retirar la mayoría del MeCN, dejando una suspensión acuosa del producto. El precipitado se recogió por filtración, se aclaró con una cantidad mínima de agua y se secó a peso constante al vacío para proporcionar el producto del título (56 mg, 0,127 mmol, rendimiento del 49,0 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN)⁺ m/e 442,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,74 (d, J = 3,79 Hz, 1H), 11,24 (s, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,31-7,44 (m, 3H), 6,47 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 3,63-3,85 (m, 1H), 2,87-3,57 (m, 3H), 2,30-2,47 (m, 3H), 2,13-2,21 (m, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,44-1,76 (m, 2H), 0,61-0,78 (m, 4H).

Ejemplo 43

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-(4'-fluoro-3-metil-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

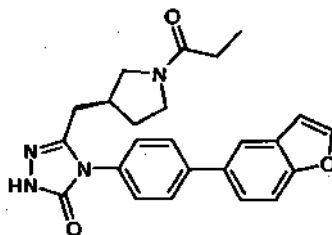


20 a) Un vial para microondas se cargó con 4-(4-bromo-2-metilfenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (60,0 mg, 0,148 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (20,71 mg, 0,148 mmol), PdCl₂(dppf) (5,42 mg, 7,40 µmol), K₂CO₃ (51,2 mg, 0,370 mmol), 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml). La reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Gilson, YMC-Pack ODS-A C18 5 µm 75 x 30 mm, MeCN a 10-90 %/agua + TFA a 0,1 %, inyecciones de 2 x 1 ml). Las fracciones apropiadas se concentraron para retirar la mayoría del MeCN. La mezcla acuosa restante (el producto se había separado en forma de un líquido) se extrajo con dos porciones de diclorometano. Las fases de diclorometano combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se secaron a peso constante al vacío para proporcionar el producto del título (36 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 57,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (EN)⁺ m/e 421,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,75 (d, J = 4,04 Hz, 1H), 7,75-7,86 (m, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,42 (td, J = 8,34, 4,29 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 3,59-3,88 (m, 1H), 3,46-3,59 (m, 1H), 2,82-3,38 (m, 2H), 2,28-2,49 (m, 3H), 2,12-2,20 (m, 3H), 1,87-2,07 (m, 1H), 1,39-1,76 (m, 2H), 0,59-0,76 (m, 4H).

35

Ejemplo 44

4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[[(3,S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) (3S)-3-(2-hidrazino-2-oxoetil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 1c con (3S)-3-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite espeso transparente (85 %). EM (EN)⁺ m/e 244,4 [M+H]⁺, 487,5 [2M+H]⁺.

b) (3S)-3-[2-(2-[[[(4-bromofenil)amino]carbonil]hidrazino)-2-oxoetil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 10 Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 1d con (3S)-3-(2-hidrazino-2-oxoetil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo a temperatura ambiente durante 1 h se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (86 %). Se utilizó trituración en acetato de etilo/hexanos para purificar este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 441,1, 443,1 [M+H]⁺.

c) (3S)-3-[[4-(4-bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 15 En un matraz de fondo redondo, una mezcla de (3S)-3-[2-(2-[[[(4-bromofenil)amino]carbonil]hidrazino)-2-oxoetil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (9,49 g, 21,50 mmol) y carbonato potásico (14,86 g, 108 mmol) en agua (430 ml) se calentó a reflujo (baño de aceite a 130 °C) y se agitó durante 69 h. La mezcla de reacción contenía inicialmente un sólido de color blanco sin disolver, pero después de 4 h, el sólido se había disuelto casi por completo para dar una solución incolora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El análisis por CLEM mostró la conversión completa en intermedio desprotegido de BOC y ciclado deseado. EM (EN)⁺ m/e 322,9, 325,0 [M+H]⁺. La reacción se concentró al vacío el sólido se bombeó a alto vacío durante una noche. El sólido de color blanco se disolvió en una solución ac. 1 M de hidróxido sódico (43,0 ml, 43,0 mmol) y se trató con dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,99 ml, 21,50 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana largo. Como la reacción no había llegado a finalizarse, se añadió más cantidad de dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,99 ml, 21,50 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h.
- 20 Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se acidificó a pH ~6 con un papel de pH usando una solución ac. 1 N de HCl. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix IF280, SF40-115 g, acetato de etilo a 100 % durante 5 min, después un gradiente del 0-50 % (metanol a 10 % en diclorometano)/acetato de etilo) proporcionó el producto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco (5,86 g, 64,4 %). EM (EN)⁺ m/e 422,9 [M+H]⁺. Se obtuvo otro lote del producto combinando y concentrando las fracciones que contenía el pico menor de la columna y algunos tubos pendientes del pico principal (producto). Según la CLEM, pareció que el producto menor es un compuesto bis-BOC. Se añadieron metanol (20 ml), una solución ac. 10 N de hidróxido sódico y se añadieron 3 gránulos de hidróxido sódico a temperatura ambiente y la solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla de reacción se concentró a una suspensión acuosa y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Con el matraz en un baño de hielo, la mezcla se acidificó a pH ~5,5 con un papel de pH, usando una solución ac. 6 N de HCl. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix IF280, SF25-40 g, 100 % de acetato de etilo durante 5 min, después un gradiente de 0-50 % (metanol a 10 % en diclorometano)/acetato de etilo) dio el segundo lote del compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco (0,569 g, 6,3 %). EM (EN)⁺ m/e 422,9, 424,8 [M+H]⁺.

d) (3S)-3-((4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 45 En un tubo a presión a cerrado herméticamente, se agitó una mezcla de (3S)-3-[[4-(4-bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,5 g, 5,91 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano (1,514 g, 6,20 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (0,241 g, 0,295 mmol) y bicarbonato sódico (1,488 g, 17,72 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (15 ml) se agitó a 100 °C durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó a pH ~6 usando una solución ac. 1 N de HCl y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las

fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix IF280, SF40-115 g, Disolvente A: acetato de etilo; Disolvente B: metanol a 10 %/diclorometano; Gradiente: A a 100 % durante 10 min, después B a 0-50 %/A durante 20 min) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (2,6 g, 96 %). EM (EN)⁺ m/e 461,4 [M+H]⁺.

5 e) hidrocloreto de 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

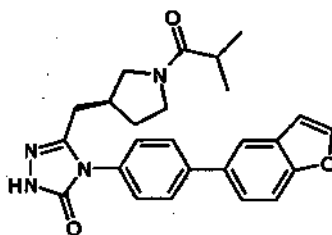
En un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de color amarillo de (3S)-3-((4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,58 g, 5,60 mmol) en HCl 4 M en dioxano (1,40 ml, 5,60 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió etanol (300 ml) en el matraz y el disolvente se retiró por concentración al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (2,14 g, 96 %). EM (EN)⁺ m/e 361,1 [M+H]⁺.

10 f) 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de hidrocloreto de 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[(3S)-3-pirrolidinilmetil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (116 mg, 0,292 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,88 mmol) en diclorometano (1,3 ml) a temperatura ambiente durante 2 min. La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con cloruro de propionilo (0,026 ml, 0,292 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se volvió una solución de color pardo oscuro y la reacción se agitó a 0 °C durante 90 min. La reacción se interrumpió con agua (2 ml) y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, se añadió agua (10 ml) y las fases se separaron. El pH de la fase acuosa se sometió a ensayo con un papel de pH y se descubrió que era de pH ~5-6 La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar un sólido espumoso de color castaño. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix IF280, SF10-4 g, MeOH a 0-10 %/EtOAc, 30 min) proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color marfil (74 mg, 61 %). EM (EN)⁺ m/e 417,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

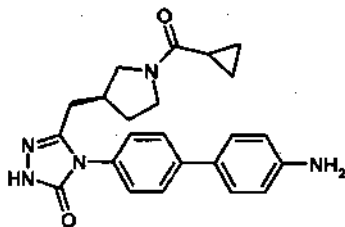
25 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[(3S)-1-(2-metilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 44f usando cloruro de isobutirilo se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (59 %). EM (EN)⁺ m/e 431,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 46

30 4-(4'-amino-4-bifenilil)-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

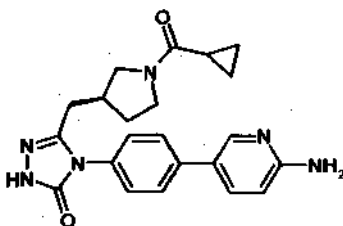


a) Se siguió el procedimiento descrito en el ejemplo 13a usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y 1,00 mmol de carbonato potásico ac. 2 M. Una vez que quedaba <10 % de material de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y el pH se ajustó a 5 con la adición de HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo a 100 %, seguido de metanol a 0-10 %/acetato de etilo para eluir), seguido de precipitación del producto sólido en acetato de etilo, la filtración y la concentración al vacío proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (14 %). EM (EN)⁺ m/e 404,3 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 47

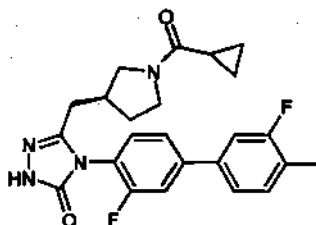
4-[4-(6-amino-3-piridinil)fenil]-5-[[3-(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 46a usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinamina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (10 %), EM (EN)⁺ m/e 405,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

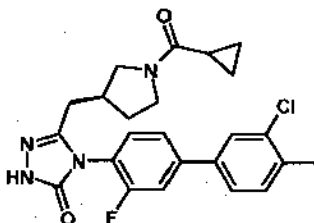
5-[[3-(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3,3'-difluoro-4'-metil-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Una mezcla de 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[3-(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,244 mmol), ácido (3-fluoro-4-metilfenil)borónico (0,370 mmol), y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,012 mmol) en dioxano (2,0 ml) y carbonato potásico ac. 2 M (0,5 ml) se irradió en el microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y el pH se ajustó a 5 con la adición de HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo a 100 %) y después HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 30-65 %/agua con NH₄OH a 0,1 %) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (58 %). EM (EN)⁺ m/e 439,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

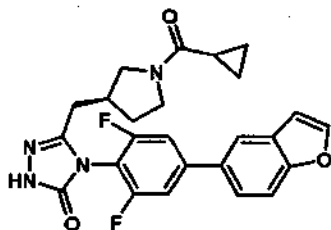
- 20 4-(3'-cloro-3-fluoro-4'-metil-4-bifenilil)-5-[[3-(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 48a usando ácido (3-cloro-4-metilfenil)borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (44 %). EM (EN)⁺ m/e 455,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2,6-difluorofenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 a) N-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazincarboxamida

En un matraz de fondo redondo, se disolvió 5-bromo-1,3-difluoro-2-isocianatobenceno (1550 mg, 6,62 mmol) en diclorometano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78°C . En un vial separado, se disolvió 2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazida (1357 mg, 6,42 mmol) en 10 ml de diclorometano y después se añadió a la solución fría. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Comenzó a formarse un precipitado y el análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado. El producto precipitado se recogió al por filtración al vacío y se lavó con diclorometano para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (2850 mg, 99 %). EM (EN)⁺ m/e 445,2, 447,1 [M+H]⁺.

b) 4-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

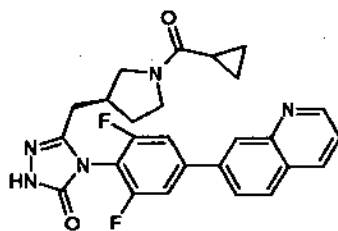
En un matraz de fondo redondo, se añadieron N-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida (2860 mg, 6,42 mmol) y carbonato potásico (4000 mg, 28,9 mmol) y se suspendieron en agua (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h a 115°C . El análisis por CLEM indicó la consumición del material de partida y la formación del producto deseado y subproductos relacionados con el material de partida. La solución se neutralizó a pH = 7 con HCl ac. 1 N y se añadieron 150 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (isopropanol a 0-20 %/acetato de etilo) proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color blanco (360 mg, 13 %). EM (EN)⁺ m/e 426,9, 428,6 [M+H]⁺.

c) 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2,6-difluorofenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un vial para microondas, se añadieron 4-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (50,5 mg, 0,100 mmol) 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano (46 mg, 0,188 mmol), carbonato de cesio (105 mg, 0,322 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (6,0 mg, 0,00735 mmol) en el vial para microondas y se purgó con nitrógeno. Se añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) a la mezcla, que después se calentó durante una noche a 100°C . El análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado y la consumición del material de partida. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua con TFA a 0,1 %). Las fracciones del producto deseado se recogieron y se añadieron a un embudo de decantación que contenía acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH ~7 y después se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 40 %). EM (EN)⁺ m/e 465,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 51

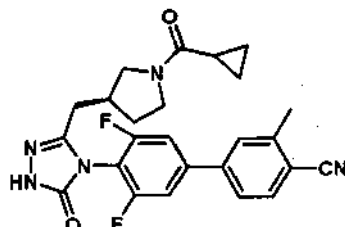
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2,6-difluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 50c usando 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (33 mg, 59 %). EM (EN)⁺m/e 476,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

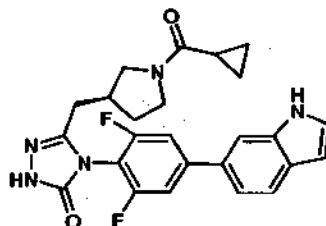
5 4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-3',5'-difluoro-3-metil-4-bifenilcarbonitrilo



a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 50c usando 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (36 mg, 65 %). EM (EN)⁺ m/e 464,3 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 53

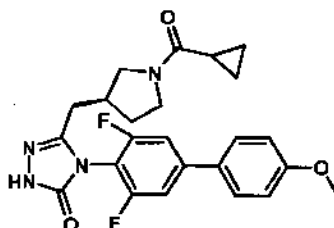
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2,6-difluoro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



15 a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 50c usando 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- 1H-indol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (14 mg, 26 %). EM (EN)-m/e 464,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 54

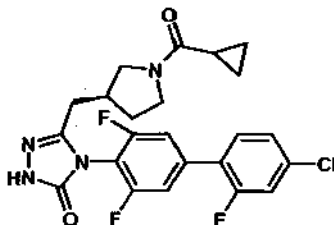
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3,5-difluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



20 a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 50c usando 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(metiloxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (30 mg, 57 %). EM (EN)⁺ m/e 455,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 55

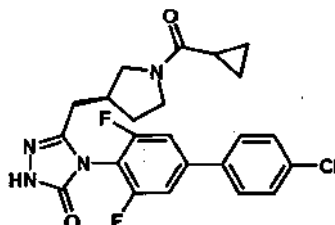
4-(4'-cloro-2',3,5-trifluoro-4-bifenilil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 50c usando 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (10 mg, 18 %). EM (EN)⁺ m/e 477,0, 478,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 56

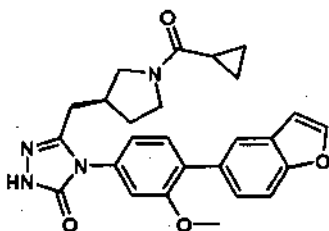
4-(4-cloro-3,5-difluoro-4-bifenilil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 50c usando 2-(4-clorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (23 mg, 42 %). EM (EN)⁺ m/e 459,2, 461,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 57

- 15 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-3-(metiloxi)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) N-[4-bromo-3-(metiloxi)fenil]-2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida

- 20 En un matraz de fondo redondo se añadió trifosgeno (0,514 g, 1,732 mmol) y diclorometano (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la solución se enfrió a -78 °C. En un vial separado, se disolvió 3-metoxi 4-bromoanilina (1 g, 4,95 mmol) en diclorometano (20 ml) y se añadió base de Hunig (1,753 ml, 9,90 mmol). Esta solución se añadió lentamente a la solución en refrigeración y después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. El análisis por CLEM indicó la formación del intermedio deseado. La reacción se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió lentamente
- 25 2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazida (0,575 g, 2,72 mmol) en diclorometano (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y el análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado. La reacción se vertió en un embudo de decantación y se repartió con bicarbonato sódico ac. saturado. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un aceite. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (isopropanol a 0-40 %/acetato de etilo). Las fracciones del producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del
- 30 título en forma de un sólido de color castaño (500 mg, 42 %). EM (EN)⁺ m/e 439,0, 441,1 [M+H]⁺.

b) 4-[4-bromo-3-(metiloxi)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

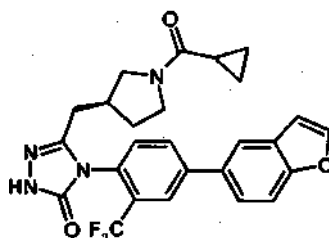
Se añadieron *N*-[4-bromo-3-(metiloxi)fenil]-2-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida (500 mg, 0,911 mmol) y carbonato potásico (445 mg, 3,22 mmol) en un matraz de fondo redondo y se suspendieron en agua (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche a 115 °C. El análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado (y otros subproductos principales). Un sólido de color blanco (que no era el producto deseado) se había recogido de la parte inferior del matraz y se retiró por filtración. El pH del filtrado se ajustó a ~6 con HCl ac. 1 N y se repartió con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un aceite. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo a 0-100 %/hexanos, después isopropanol a 0-30 %/acetato de etilo). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (151 mg, 38 %). EM (EN)⁺ m/e 421,0, 422,9 M+H]⁺.

c) 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-3-(metiloxi)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un vial para microondas se añadieron 4-[4-bromo-3-(metiloxi)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (35 mg, 0,083 mmol) 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano (30,4 mg, 0,125 mmol), carbonato de cesio (95 mg, 0,291 mmol), y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (6,0 mg, 0,00735 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) a la mezcla que se calentó durante una noche a 100 °C. El análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado y la consumición del material de partida. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua con TFA a 0,1 %). Las fracciones deseadas se recogieron y se añadieron a un embudo de decantación que contenía acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH ~6 con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 55 %). EM (EN)⁺ m/e 459,3 M+H]⁺.

Ejemplo 58

4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) *N*-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]-2-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida

En un matraz de fondo redondo se añadió 4-bromo-1-isocianato-2-(trifluorometil)benzene (0,4 ml, 2,55 mmol) y diclorometano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -78 °C y después se añadió una solución de 2-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetohidrazida (520 mg, 2,461 mmol) en diclorometano (15 ml) a la solución en refrigeración e inmediatamente se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h, el análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado. El precipitado resultante se recogió y se secó por filtración al vacío para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (130 mg, 88 %). EM (EN)⁺ m/e 476,9, 478,9 M+H]⁺.

b) 4-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

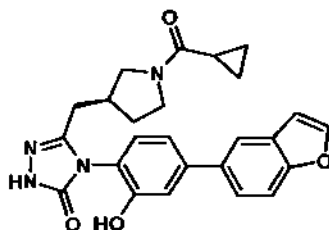
En un matraz de fondo redondo se añadieron *N*-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]-2-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida (1025 mg, 2,148 mmol) y carbonato potásico (1203 mg, 8,70 mmol). La mezcla se suspendió en agua (100 ml) y se sometió a reflujo durante 16 h a 115 °C. El análisis por CLEM indicó la consumición del material de partida y la formación del producto deseado y subproductos relacionados con el material de partida. La solución se neutralizó a pH = 7 con HCl ac. 1 N y se diluyó con 150 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío. Este material se purificó por cromatografía de gel de sílice (isopropanol a 0-20 %/acetato de etilo), para proporcionar el producto del título (177 mg, 18 %). EM (EN)⁺ m/e 459,2, 461,2 M+H]⁺.

c) 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un vial para microondas se añadieron 4-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (55 mg, 0,072 mmol), 4-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (55 mg, 0,072 mmol), carbonato de cesio (82 mg, 0,251 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (6,0 mg, 0,00735 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) a la mezcla que se calentó durante una noche a 100 °C. El análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado y la consumición del material de partida. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua con TFA a 0,1 %). Las fracciones deseadas se recogieron y se añadieron a un embudo de decantación que contenía acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH ~6 con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color castaño (15 mg, 41 %). EM (EN)⁺ m/e 497,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 59

4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-hidroxifenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) 4-(4-bromo-2-hidroxifenil)-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

20 En un vial para microondas se añadió 4-[4-bromo-2-(metiloxi)fenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (132 mg, 0,313 mmol) y el sólido se purgó con nitrógeno. Se añadió diclorometano (1,5 ml) y el sólido se enfrió a 0 °C. Se añadió tribromuro de boro (2,037 ml, 2,037 mmol, 1 M en diclorometano) a la solución enfriada y se dejó calentar a temperatura ambiente. El análisis por CLEM indicó la presencia del producto deseado y el material de partida. La solución se enfrió de nuevo a 0 °C y se trató lentamente con otra porción de tribromuro de boro (2:037 ml, 2,037 mmol, 1 M en diclorometano). El análisis por CLEM indicó la consumición del material de partida y la presencia del producto deseado. La solución se concentró, se disolvió en 2 ml dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua con TFA a 0,1 %). Las fracciones deseadas se recogieron y se añadieron a un embudo de decantación que contenía acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH ~6 con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x), and los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (95 mg, 75 %). EM (EN)⁺ m/e 407,1, 409,0 [M+H]⁺.

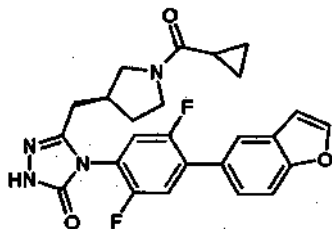
b) 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-hidroxifenil]-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

35 En un vial para microondas se añadieron 4-(4-bromo-2-hidroxifenil)-5-[[3(S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (45 mg, 0,110 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano (45 mg, 0,184 mmol), carbonato de cesio (130 mg, 0,399 mmol), y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (6,0 mg, 0,00735 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) a la mezcla que se calentó durante una noche a 100 °C. El análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado y la consumición del material de partida. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua + TFA a 0,1 %). Las fracciones deseadas se recogieron y se añadieron a un embudo de decantación que contenía acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH ~6 con HCl 1 N ac. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 37 %). EM (EN)⁺ m/e 445,3 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 60

4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2,5-difluorofenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 a) *N*-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida

En un matraz de fondo redondo, se añadieron 4-bromo-2,5-difluoroanilina (2 g, 9,62 mmol) y trifosgeno (0,999 g, 3,37 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió diclorometano (40 ml), seguido de la adición lenta de base de Hunig (3,36 ml, 19,23 mmol). La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente. El análisis por CLEM indicó la formación del intermedio deseado. La solución se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió 2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetohidrazida (1,219 g, 5,77 mmol) en diclorometano (10 ml). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y el análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente el producto deseado comenzó a precipitarse de la solución y se recogió por filtración y se secó mediante filtración al vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (1340 mg, 62 %). EM (EN)⁺ m/e 445,1, 446,9 M+H]⁺.

15 b) 4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

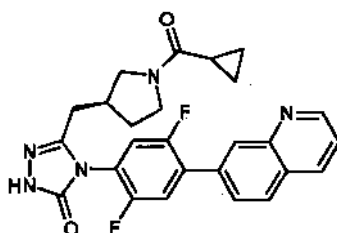
En un matraz de fondo redondo se añadieron *N*-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida (1,80 g, 4,04 mmol) y carbonato potásico (1,955 g, 14,15 mmol) y agua (200 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 16 h a 115 °C. El pH de la solución se disminuyó a ~6 con HCl ac. 1 N y después se repartió con 150 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo a 0-100 %/hexanos, después isopropanol a 0-25 %/acetato de etilo), y las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (400 mg, 31 %). EM (EN)⁺ m/e 426,9,428,8 M+H]⁺.

25 c) 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2,5-difluorofenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un vial para microondas se añadieron 4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (50 mg, 0,117 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano (42,8 mg, 0,176 mmol), carbonato de cesio (114 mg, 0,351 mmol), y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (6,0 mg, 0,00735 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno, seguido de la adición de 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml). La suspensión se calentó durante una noche a 100 °C y el análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado y la consumición del material de partida. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua + TFA a 0,1 %). Las fracciones deseadas se recogieron y se añadieron a un embudo de decantación que contenía acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH ~6 con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 46 %). EM (EN)⁺ m/e 465,2 M+H]⁺.

Ejemplo 61

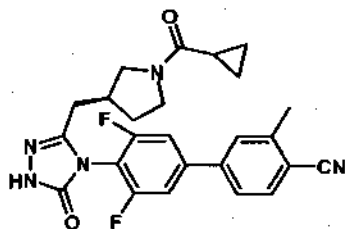
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2,5-difluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 60c usando 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (39 mg, 70 %). EM (EN)⁺ m/e 476,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 62

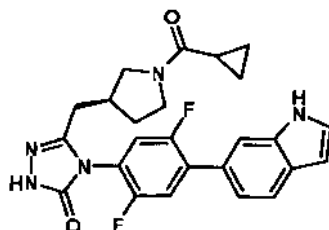
5 4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2',5'-difluoro-3-metil-4-bifenilcarbonitrilo



a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 60c usando 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (40 mg, 81 %). EM (EN)⁺ m/e 464,3 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 63

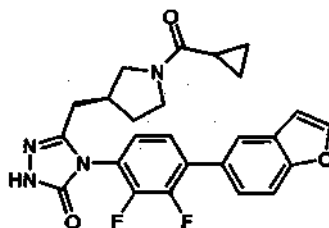
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2,5-difluoro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



15 a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 60c usando 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (14 mg, 26 %). EM (EN)⁺ m/e 464,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2,3-difluorofenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



20 a) N-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida

En un matraz de fondo redondo, se añadieron 4-bromo-2,3-difluoroanilina (2 g, 9,62 mmol) y trifosgeno (0,999 g, 3,37 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se enfriaron a -78 °C. Se añadió diclorometano (40 ml), seguido de la adición lenta de base de Hunig (3,36 ml, 19,23 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y el análisis por CLEM indicó la formación del intermedio deseado. La solución se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió 2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazida (1,051 g, 4,97 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente, y el análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente y soplado cuidadoso de nitrógeno sobre la solución, el producto deseado comenzó a precipitar y se recogió por filtración y se secó mediante filtración al vacío para proporcionar el producto del título (1400 mg, 63 %). EM (EN)⁺ m/e 445,1, 447,1 [M+H]⁺.

30

b) 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

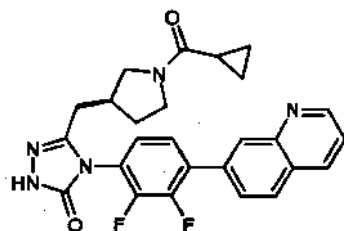
En un matraz de fondo redondo se añadieron *N*-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida (1,40 g, 3,14 mmol) y carbonato potásico (1,800 g, 13,02 mmol) y agua (100 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 16 h a 110 °C. El pH de la solución se disminuyó a ~6 con HCl ac. 1 N y se repartió con 150 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo a 0-100 %/hexanos, después isopropanol a 0-25 %/acetato de etilo) y las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (380 mg, 27 %). EM (EN)⁺ m/e 426,9, 428,6 [M+H]⁺.

10 c) 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2,3-difluorofenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un vial para microondas se añadieron 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (50 mg, 0,117 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano (42,8 mg, 0,176 mmol), carbonato de cesio (114 mg, 0,351 mmol), y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (6,0 mg, 0,00735 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno, seguido de la adición de 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml). La suspensión resultante se calentó durante una noche a 100 °C, momento en el que el análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado y la consumición del material de partida. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua + TFA a 0,1 %). Las fracciones deseadas se recogieron y se añadieron a un embudo de decantación que contenía acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH ~6 con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (37 mg, 68 %). EM (EN)⁺ m/e 465;1 [M+H]⁺.

Ejemplo 65

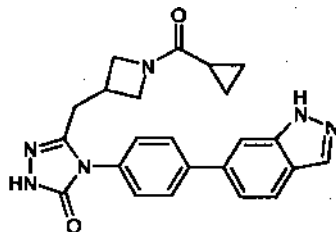
25 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2,3-difluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 64c usando 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (22 mg, 40 %). EM (EN)⁺ m/e 476,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 66

30 5-[[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-4-[4-(1H-indazol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) 3-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml secado al horno en una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de ácido (1-[[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-3-azetidini]acético (10 g, 46,5 mmol) en éter dietílico (100 ml) se trató con hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (9,80 g, 51,1 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (0,568 g, 4,65 mmol) y etanol (5,97 ml, 102 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de color blanco se agitó durante el fin de semana. La mezcla de reacción de color blanco se volvió una solución incolora un material gomoso en el fondo del matraz después de 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (300 ml) y se lavó con una solución ac. 1 M NaHSO₄ (150 ml) y una solución ac. saturada de NaHCO₃ (150 ml). La fase orgánica se aisló, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (10,55 g, 93 %) en forma de un líquido transparente incoloro. EM (EN)⁺ m/e 244,4

[M+H]⁺.

b) [1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]acetato de etilo

En un matraz de fondo redondo, una solución de 3-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (10,55 g, 43,3 mmol) en HCl 4 M en dioxano (50 ml, 200 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado, se observó conversión en el intermedio des-BOC [M+H]⁺ = 144,0 (según ELS, sin detección de UV214) y un material desconocido [M+H]⁺ = 179,9. La reacción se concentró al vacío. Una solución de este intermedio (en forma de la sal de HCl) en diclorometano (50 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (15,14 ml, 87 mmol) y se agitó durante 2 min a temperatura ambiente. La solución de color amarillo pálido se trató con cloruro de ciclopropanocarbonilo (4,33 ml, 47,7 mmol) mediante una jeringa a temperatura ambiente y después se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (200 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color naranja (10,54 g, 65 % puro, rendimiento del 75 %). Este producto también pudo prepararse usando TFA a 10 % en diclorometano. La RMN ¹H en DMSO-d₆ mostró ~2:1 de producto deseado:subproducto. EM (EN)⁺ *m/e* 211,9 [M+H]⁺.

c) 2-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]acetohidrazida

En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo en una atmósfera de nitrógeno, una solución de [1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]acetato de etilo (0,433 g, 2,097 mmol) y monohidrato de hidrazina (1,3 ml, 41,9 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 80 °C durante 16,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Después, el residuo se concentró en metanol y después tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano, se filtró a través de sulfato sódico y se concentró al vacío a un aceite incoloro. El aceite todavía parecía húmedo y era demasiado pesado, por lo que se disolvió de nuevo en diclorometano y se filtró a través de sulfato sódico, aclarando con más cantidad de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y después se concentraron a una presión de alto vacío para producir el producto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo (0,316 g, 86 % puro, rendimiento del 66 %). EM (EN)⁺ *m/e* 198,1 [M+H]⁺, 395,1 [2M+H]⁺.

d) *N*-(4-bromofenil)-2-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]acetil]hidrazin-carboxamida

En un matraz de fondo redondo, una solución de 2-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]acetohidrazida (0,316 g, 1,602 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con isocianato de 4-bromofenilo (0,317 g, 1,602 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h (se formó un precipitado de color blanco). El sólido de color blanco se filtró, aclarando con diclorometano frío (4 x), y se secó en succión al vacío para dar el compuesto del título (0,455 g, 87 % puro, rendimiento del 62 %). EM (EN)⁺ *m/e* 394,9, 396,6 [M+H]⁺.

e) 4-(4-bromofenil)-5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

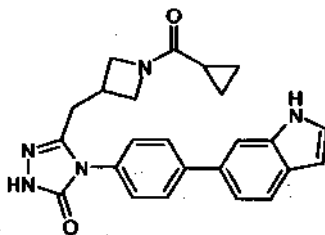
En un matraz de fondo redondo equipado con condensador de reflujo, una mezcla de *N*-(4-bromofenil)-2-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]acetil]hidrazin-carboxamida (4,71 g, 5,48 mmol) y carbonato potásico (3,79 g, 27,4 mmol) en agua (400 ml) se agitó a la temperatura de reflujo (temp. del baño de aceite = 130 °C) durante 14 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se recogió en acetato de etilo (250 ml) y agua (100 ml). El pH de la mezcla se ajustó a ~5-5,5 (papel de pH) usando una solución ac. 1 N de HCl y después las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (metanol a 0-10 %/acetato de etilo) seguido de secado en un horno de vacío (70 °C) durante una noche proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,93 g, 38,7 %). EM (EN)⁺ *m/e* 377,0, 379,0 [M+H]⁺.

f) 5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-4-[4-(1H-indazol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un vial para microondas purgado con nitrógeno, una mezcla de 4-(4-bromofenil)-5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (70 mg, 0,186 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (8 mg, 9,80 μmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (50 mg, 0,205 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y carbonato potásico ac. 2 M (0,7 ml, 1,400 mmol) se agitó a 100 °C en un baño de aceite durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se ajustó a pH ~6-6,5 usando HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetronitrilo a 10-90 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 26 %). EM (EN)⁺ *m/e* 415,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 67

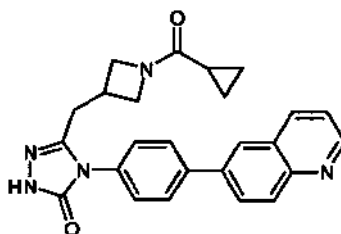
5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-4-[4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 66f, usando ácido 1H-indol-6-ilborónico y la purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-5 %/acetato de etilo) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (68 %). EM (EN)⁺ m/e 414,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

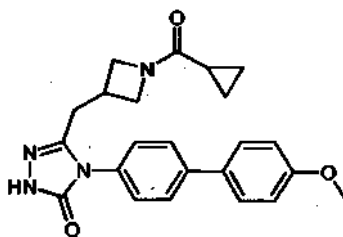
5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-4-[4-(6-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 66f usando 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina y purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-5 %/acetato de etilo) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (55 %). EM (EN)⁺ m/e 426,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 69

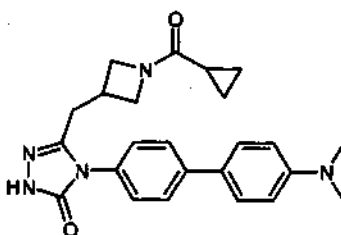
5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-4-[4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 66f usando ácido [4-(metiloxi)fenil]borónico y la purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-5 %/acetato de etilo) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (67 %). EM (EN)⁺ m/e 405,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 70

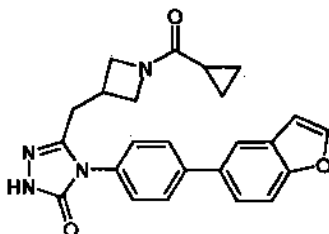
- 20 5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-4-[4'-(dimetilamino)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 66f usando ácido [4-(dimetilamino)fenil]borónico y purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-5 %/acetato de etilo) y después HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua con 0,1 % de NH_4OH) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (38 %). EM (EN)⁺ m/e 418,2 [M-H].

5 Ejemplo 71

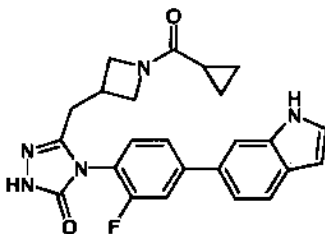
4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



10 a) En un vial para microondas purgado con nitrógeno, una mezcla de 4-(4-bromofenil)-5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (83 mg, 0,220 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (9 mg, 11 μmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano (59 mg, 0,242 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y carbonato potásico ac. 2 M (0,5 ml, 1,00 mmol) se agitó a 100 °C en un baño de aceite durante 22 h. Se añadieron cantidades
15 adicionales de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano (59 mg, 0,242 mmol) y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (9 mg, 11 μmol) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 20 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 ml) y se ajustó a pH ~4,5 con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo, después metanol a 0-10 %/acetato de etilo) seguido de una
20 segunda purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 20-70 %/agua + 0,1 % de NH_4OH) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (37 mg, 38 %). EM (EN)⁺ m/e 415,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-4-[2-fluoro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini] acetil] hidrazin-carboxamida

25 Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 66d usando isocianato de 4-bromo-2-fluorofenilo se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (45 % puro, rendimiento del 38 %). EM (EN)⁺ m/e 413,1, 415,0 [M+H]⁺.

b) 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

30 Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 66e usando N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]acetil]hidrazin-carboxamida así como una segunda purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-5 %/acetato de etilo) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9 %). EM (EN)⁺ m/e 394,9, 396,8 [M+H]⁺.

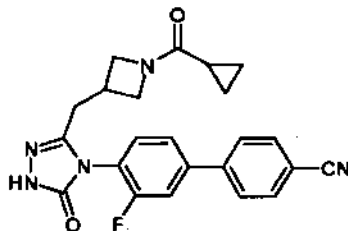
c) 5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-4-[2-fluoro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

35 En un vial para microondas purgado con nitrógeno, una mezcla de 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (64 mg, 0,162 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (15 mg, 0,018 mmol) y ácido 1H-indol-6-ilborónico (30 mg, 0,186 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y carbonato potásico ac. 2 M (0,5 ml, 1,000 mmol) se agitaron a 100 °C en un baño de aceite durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 ml), y después las fases se separaron. La fase acuosa se neutralizó usando HCl ac. 1 N y después

se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (metanol a 0-5 %/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido impuro. La purificación posterior de este sólido por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH_4OH) seguido de desecación en un horno de vacío durante el fin de semana proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 23 %). EM (EN)⁺ m/z 432,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

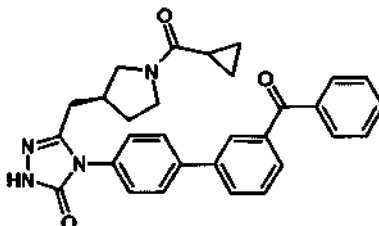
4'-[3-[[1-(ciclopropilcarbonyl)-3-azetidil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-3'-fluoro-4-bifenilcarbonitrilo



10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 72c usando ácido (4-cianofenil)borónico y la purificación por trituraciones sucesivas en diclorometano/éter dietílico, diclorometano y etanol caliente se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (72 %). EM (EN)⁺ m/e 418,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 74

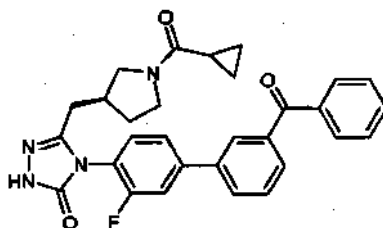
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(fenilcarbonyl)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



15 a) En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (179 mg, 0,265 mmol), 3-bromobenzofenona (66 mg, 0,253 mmol) y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (10 mg, 0,012 mmol) en carbonato potásico ac. 2 M (0,5 ml, 1,00 mmol) y 1,4-dioxano (1,5 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó a pH ~5 usando HCl ac. 1 N. Después, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (metanol a 0-3 %/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (68 mg, 55 %) después de secar en el horno de vacío (70 °C) durante 4 días. EM (EN)⁺ m/e 493,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 75

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3-fluoro-3'-(fenilcarbonyl)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

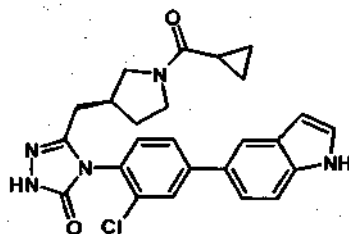


30

5 a) En un vial para microondas cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (124 mg, 0,303 mmol), bis(pinacolato)diboro (81 mg, 0,318 mmol), acetato potásico (89 mg, 0,909 mmol) y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (12,37 mg, 0,015 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se agitó a 100 °C en un baño de aceite durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El análisis por CLEM mostró la conversión completa en el intermedio de éster borónico (también se observó escisión de éster borónico a ácido en la CLEM debida a condiciones de agua/TFA). Se añadieron 3-bromobenzofenona (79 mg, 0,303 mmol) y carbonato potásico ac. 2 M (0,45 ml, 0,909 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C en un baño de aceite durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase acuosa se ajustó a pH ~ 5 usando HCl ac. 1 N y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (metanol a 0-5 %/acetato de etilo) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, que se secó en un horno de vacío (70 °C) durante una noche. Después, el sólido se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-80 %/agua + 0,1 % de NH₄OH). El producto deseado se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y agua (10 ml), se congeló y se liofilizó durante el fin de semana. El sólido se secó adicionalmente en un horno de vacío (70 °C) durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (72 mg, 46 %). EM (EN)⁺ m/e 511,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 76

4-[2-cloro-4-(1H-indol-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



20 a) N-(4-bromo-2-clorofenil)-2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida

A una solución de 2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida (700 mg, 3,31 mmol) en diclorometano seco (15 ml) se le añadió 4-bromo-2-cloro-1-isocianatobenceno (770 mg, 3,31 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se diluyó con hexano (15 ml), y el precipitado se recogió y se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 2,93 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,85 (s a, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,50-8,23 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 5,3, 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 7,6, 9,9 Hz, 0,5 H), 3,77-3,39 (m, 2 H), 3,31-3,13 (m, 1H), 2,94 (d, J = 19,5 Hz, 0,5 H), 2,64-2,54 (m, 0,5 H), 2,47-2,39 (m, 0,5 H), 2,28 (dd, J = 7,3, 16,7 Hz, 2 H), 2,17-1,88 (m, 1H), 1,80-1,47 (m, 2 H), 0,81-0,61 (m, 4 H).

30 b) 4-(4-bromo-2-clorofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

A una suspensión de N-(4-bromo-2-clorofenil)-2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida (1,3 g, 2,93 mmol) en agua (60 ml) se le añadió K₂CO₃ (2,025 g, 14,65 mmol). El matraz de reacción se equipó con un condensador de reflujo y se calentó a reflujo (baño = 120 °C) con agitación. Después de 5 h (el análisis por CLEM indicó que no quedaba material de partida), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para recoger una pequeña cantidad de precipitado de color blanco (este se determinó que contenía muy poco producto y se descartó). El filtrado acuoso se ajustó a pH ~5,5 con HCl ac. 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto del título (570 mg, 1,339 mmol, rendimiento del 46 %) en forma de una espuma. El producto se determinó que era 75 % puro por CLEM (UV214) y llevaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,80 (dt, J = 2,3, 5,7 Hz, 1H), 7,68,7,52 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 4,01-3,35 (m, 2 H), 3,34-2,99 (m, 1H), 2,74-2,08 (m, 3 H), 1,82-1,66 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,12-0,91 (m, 1H), 0,83-0,69 (m, 1H).

45 c) 4-[2-cloro-4-(1H-indol-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

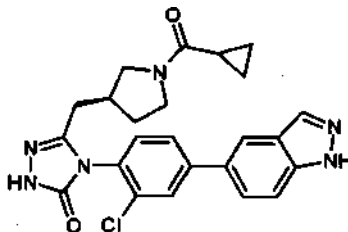
Una mezcla de 4-(4-bromo-2-clorofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (140 mg, 0,329 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (80 mg, 0,329 mmol), carbonato potásico (182 mg, 1,315 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (19,0 mg, 0,016 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (2 ml) se calentó a 120 °C durante 3,5 h.

La mezcla de reacción se enfrió y se cargó sobre una pre-columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano a metanol a 6 % en diclorometano) para proporcionar el producto del título (73 mg, 0,158 mmol, rendimiento del 48 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,96-8,78 (m, 1H), 8,37 (s a, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H),

7,76-7,64 (m, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 2 H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,76-6,61 (m, 1H), 4,04-3,02 (m, 4 H), 2,80-2,39 (m, 3 H), 2,34-2,03 (m, 1H), 1,84-1,60 (m, 1H), 1,07-0,94 (m, 2 H), 0,76 (dd, $J = 3,3, 7,8$ Hz, 2 H).

Ejemplo 77

4-[2-cloro-4-(1H-indazol-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



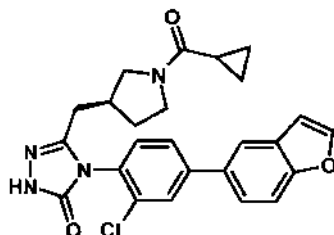
5

a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 76c usando ácido 1H-indazol-5-ilborónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (27 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 18 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,45 (s a, 1H), 9,28-9,11 (m, 1H), 8,18 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,88-7,79 (m, 1H), 7,74-7,52 (m, 3 H), 7,50-7,40 (m, 1H), 3,96 (dt, $J = 6,6, 9,9$ Hz, 0,5 H), 3,86-3,71 (m, 1H), 3,71-3,58 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 0,5 H), 3,38-3,02 (m, 1H), 2,83-2,38 (m, 3 H), 2,33-2,00 (m, 1H), 1,92-1,62 (m, 1H), 1,34-1,26 (m, 1H), 1,09-0,94 (m, 2 H), 0,77 (dd, $J = 3,0, 7,8$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 78

4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-clorofenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



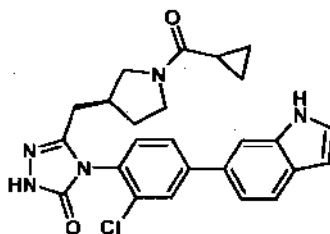
15

a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 76c usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (77 mg, 0,166 mmol, rendimiento del 51 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,40 (d a, 1H), 7,97-7,79 (m, 2 H), 7,79-7,60 (m, 3 H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,10-3,24 (m, 4 H), 3,24-3,05 (m, 0,5 H), 2,83-2,36 (m, 3 H), 2,35-2,04 (m, 1H), 1,86-1,71 (m, 0,5 H), 1,60-1,51 (m, 1H), 1,08-0,92 (m, 2 H), 0,86-0,69 (m, 2 H).

20

Ejemplo 79

4-[2-cloro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



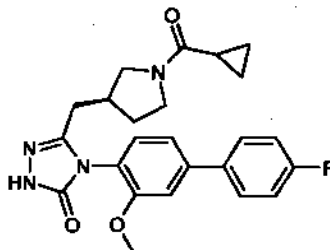
25

a) Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 76c usando ácido 1H-indol-6-ilborónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (52 mg, 0,113 mmol, rendimiento del 34 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,32-9,13 (m, 1H), 8,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,86 (dt, $J = 2,1, 7,3$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 3,9, 8,2$ Hz, 1H), 7,73-7,64 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,47-7,30 (m, 3 H), 6,74-6,53 (m, 1H), 3,96 (dt, $J = 7,3, 10,0$ Hz, 0,5 H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 1H), 3,47-3,27 (m, 0,5 H), 3,11 (ddd, $J = 4,7, 7,3, 12,0$ Hz, 0,5 H), 2,79-2,39 (m, 3 H), 2,32-2,03 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 0,5 H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,08-0,93 (m, 2 H), 0,83-0,69 (m, 2 H).

30

Ejemplo 80

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-fluoro-3-(metiloxi)-4-binhenvlvi]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 a) N-[4-bromo-2-(metiloxi)fenil]-2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida

Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 76a usando 4-bromo-1-isocianato-2-(metiloxi)benceno se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (1,48 g, 3,37 mmol, rendimiento del 97 %). EM (EN)⁺ m/e 440,0 [M+H]⁺.

b) 4-[4-bromo-2-(metiloxi)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

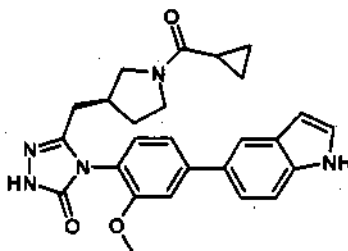
10 Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 76b usando N-[4-bromo-2-(metiloxi)fenil]-2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida y la purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-5 %/diclorometano) se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma (587 mg, 1,393 mmol, rendimiento del 41 %). EM (EN)⁺ m/e 422,0 [M+H]⁺.

c) 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-fluoro-3-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 76c usando 4-[4-bromo-2-(metiloxi)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona y ácido (4-fluorofenil)borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (60 mg, 0,137 mmol, rendimiento del 72 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,27-9,05 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 5,3, 7,3 Hz, 2 H), 7,34 (ddd, J = 2,3, 4,0, 7,8 Hz, 1H), 7,28-7,11 (m, 3H), 4,02-3,87 (m, 3 H), 3,80-3,67 (m, 1H), 3,62 (ddd, J = 4,2, 8,0, 11,9 Hz, 1H), 3,49-2,96 (m, 1H), 2,77-2,36 (m, 2 H), 2,32-1,99 (m, 1H), 1,88-1,67 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,09-0,92 (m, 2 H), 0,84-0,67 (m, 2 H).

Ejemplo 81

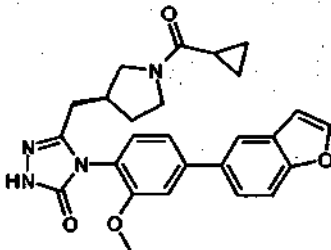
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-5-yl)-2-(metiloxi)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



25 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 80c usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (65 mg, 0,142 mmol, rendimiento del 75 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,32-9,09 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53-7,40 (m, 2 H), 7,39-7,29 (m, 3 H), 6,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,01-3,87 (m, 3 H), 3,82-3,69 (m, 1H), 3,69-3,53 (m, 1H), 3,48-3,01 (m, 1H), 2,76-2,36 (m, 2 H), 2,27-2,01 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,08-0,91 (m, 2 H), 0,83-0,68 (m, 2 H).

Ejemplo 82

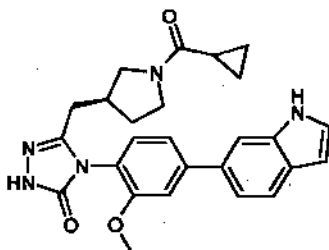
4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-(metiloxi)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 80c usando
5-[(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (65
mg, 0,142 mmol, rendimiento del 75 %). EM (EN)⁺ *m/e* 431,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,00-8,78 (m,
1H), 7,82 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,58-7,43 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 6,87 (dt, *J* = 1,1, 2,1 Hz,
1H), 3,99-3,88 (m, 5 H), 3,81-3,69 (m, 1H), 3,69-3,53 (m, 1H), 3,48-3,22 (m, 1H), 3,14-2,63 (m, 1H), 2,63-2,39 (m, 3 H),
10 2,32-1,99 (m, 1H), 1,85-1,62 (m, 1H), 1,06-0,95 (m, 2 H), 0,81-0,71 (m, 2 H).

Ejemplo 83

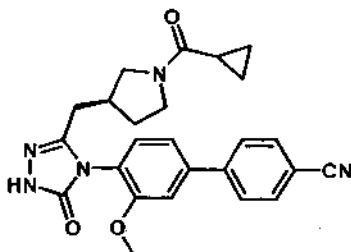
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-6-il)-2-(metiloxi)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 80c usando ácido 1H-indol-6-ilborónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (68 mg, 0,149 mmol, rendimiento del 78 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,57-9,30
(m, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,74 (dd, *J* = 3,2, 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,43-7,30 (m, 3 H), 6,62 (c, *J* = 3,0 Hz,
1H), 4,01-3,35 (m, 5 H), 3,35-3,00 (m, 1H), 2,77-2,35 (m, 2 H), 2,32-2,00 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 1H), 1,61-1,49 (m, 1H),
1,08-0,94 (m, 2 H), 0,82-0,69 (m, 2 H).

Ejemplo 84

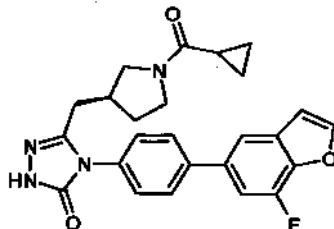
4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-3'-(metiloxi)-4-bifenilcarbonitrilo



- 25 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 80c usando
4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo y realizando una segunda purificación con HPLC de fase
inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua con TFA a 0,1 %) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (20 mg,
0,045 mmol, rendimiento del 24 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,07 (d, 1H), 7,84-7,75 (m, 2 H), 7,75-7,67 (m, 2
H), 7,40 (ddd, *J* = 2,1, 5,2, 7,8 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 3,94 (s, 3 H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,68-3,54
(m, 1H), 3,50-3,22 (m, 1H), 3,12-2,63 (m, 1H), 2,63-2,38 (m, 2 H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,85-1,52 (m,
30 2 H), 1,08-0,94 (m, 2 H), 0,78 (dd, *J* = 3,5, 7,8 Hz, 2 H).

Ejemplo 85

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-fluoro-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 a) ácido [(4-bromo-2-fluoro-6-formilfenil)oxi]acético

Una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (4,57 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se trató con carbonato potásico (12,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se trató con bromoacetato de metilo (5,48 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CLEM indicó la formación del éster intermedio deseado y la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El material en bruto se disolvió en una mezcla 3:1 de metanol:agua (20 ml) y se calentó a 50 °C con agitación durante 2 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH ~3 usando HCl ac. 1 N. El metanol se retiró al vacío y la solución acuosa resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto del título en bruto. El sólido de color beige usó sin purificación adicional (1,05 g, rendimiento del 83 %). EM (EN)⁺ *m/e* 276,9, 278,9 [M+H]⁺.

b) ácido 5-bromo-7-fluoro-1-benzofuran-2-carboxílico

Una solución de ácido [(4-bromo-2-fluoro-6-formilfenil)oxi]acético (3,79 mmol) en anhídrido acético (10 ml) se trató con acetato sódico (11,37 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La solución de reacción de color pardo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con tolueno (10 ml). Después, la solución se trató con NaOH ac. 1 N (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la solución se diluyó adicionalmente con agua (50 ml) y se extrajo usando hexanos. Después, la fase acuosa se acidificó a pH ~1 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,47 g, rendimiento del 48 %) que se usó sin purificación adicional. EM (EN)⁺ *m/e* 258,5, 260,7 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,88 (d, *J* = 1,77 Hz, 1H) 7,75 (dd, *J* = 10,36, 1,77 Hz, 1H) 7,69 (d, *J* = 2,53 Hz, 1H).

c) 5-bromo-7-fluoro-1-benzofurano

Una solución de ácido 5-bromo-7-fluoro-1-benzofuran-2-carboxílico (1,274 mmol) en quinolina (2 ml) se trató con polvo de cobre (0,236 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un reactor de microondas a 230 °C durante 60 min. La solución se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (280 mg, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H) 7,77 (d, *J* = 1,77 Hz, 1H) 7,55 (dd, *J* = 10,48, 1,64 Hz, 1H) 7,07 (dd, *J* = 3,16, 2,15 Hz, 1H).

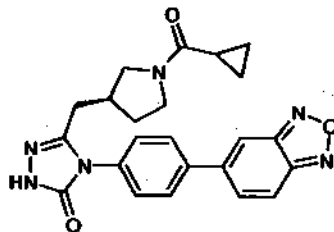
35 d) 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-fluoro-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Una solución de 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,297 mmol) en dioxano (1,5 ml) se trató con 5-bromo-7-fluoro-1-benzofuran (0,297 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (17 mg), y carbonato potásico ac. 2 M (0,89 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (47 %). EM (EN)⁺ *m/e* 447,1 [M + H]⁺.

45

Ejemplo 86

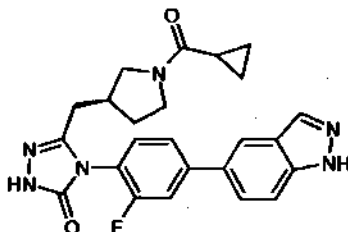
4-[4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 85d con 5-bromo-2,1,3-benzoxadiazol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (40 %). EM (EN)⁺ m/e 431,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 87

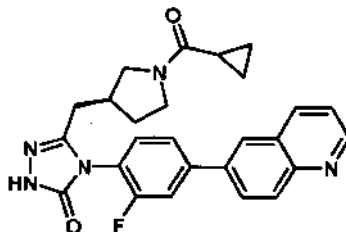
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1H-indazol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Una solución de 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,244 mmol) en dioxano (1,5 ml) se trató con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (0,269 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (0,733 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (32 %). EM (EN)⁺ m/e 447,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 88

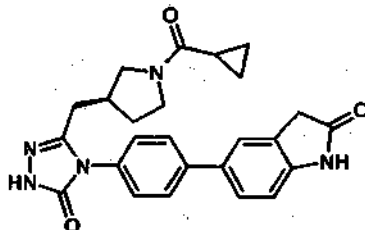
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(6-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 87a con 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (57 %). EM (EN)⁺ m/e 458,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 89

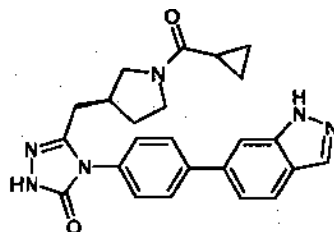
5-[4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 85d con 5-bromo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (29 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-40 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) se utilizó en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 444,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 90

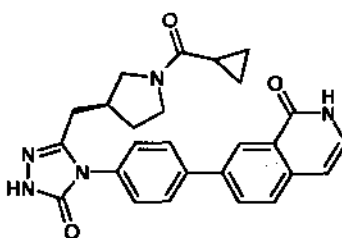
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indazol-6-il]fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 85d con 6-bromo-1H-indazol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (40 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-40 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 429,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 91

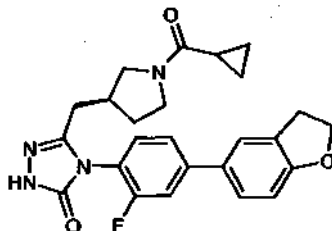
- 15 7-[4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]fenil]-1(2H)-isoquinolinona



- 20 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 85d con 7-bromo-1(2H)-isoquinolinona se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (37 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-40 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺m/e 456,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 92

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-fluorofenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

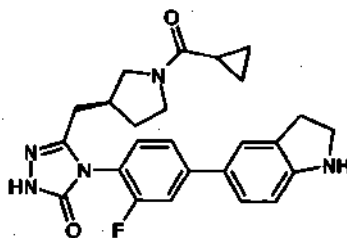
Una solución de 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,733 mmol) indioxano (3 ml) se trató con bis(pinocolato)diboro (0,733 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (30 mg) y acetato potásico (1,466 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 100 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color pardo (cuantitativo), que se usó según estaba. EM (EN)⁺ m/e 457,3 [M+H]⁺ (el éster borónico se hidroliza casi completamente en el ácido libre con EM (EN)⁺ m/e 375,0 [M+H]⁺).

- 15 b) 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-fluorofenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Una solución de 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,351 mmol) en dioxano (1,5 ml) se trató con 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzofurano (0,319 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (18 mg), y carbonato potásico ac. 2 M (0,956 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título (29 %). EM (EN)⁺ m/e 449,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 93

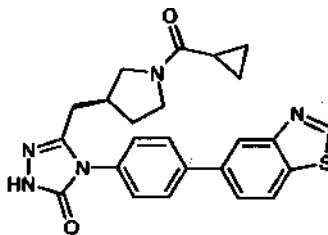
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-fluorofenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 30 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 92b con 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol y el ajuste del pH de la fase acuosa durante el tratamiento a ~7 se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (13 %). EM (EN)⁺ m/e 448,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 94

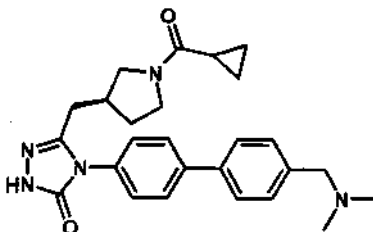
4-[4-(1,3-benzotiazol-5-il)fenil]-5-[[3-(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 85d (excepto por la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana) con 5-bromo-1,3-benzotiazol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (41 %). EM (EN)⁺ m/e 446,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 95

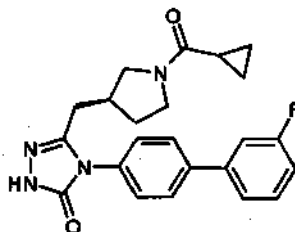
5-[[3-(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-{4'-[(dimetilamino)metil]-4-bifenilil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Una solución de 4-(4-bromofenil)-5-[[3-(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,256 mmol) en dioxano (1,5 ml) se trató con la sal HCl de *N,N*-dimetil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanamina (0,281 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (0,767 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se trató con *Si-Tiol* (Silicicle, 20 mg), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color beige (28 %). EM (EN)⁺ m/e 446,3 [M+H]⁺.
- 15
- 20

Ejemplo 96

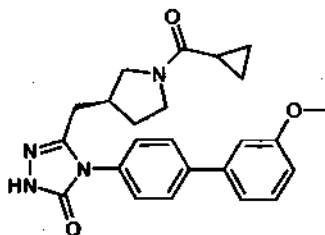
5-[[3-(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3'-fluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 25 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95a con ácido (3-fluorofenil)borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color beige (59 %). EM (EN)⁺ m/e 407,4 [M-H]⁺.

Ejemplo 97

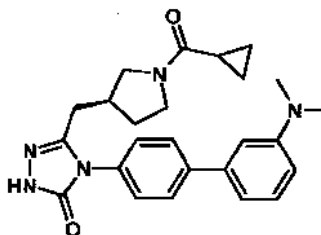
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95a (excepto sin tratamiento con *Si-Tiol*) con ácido [3-(metiloxi)fenil]borónico se obtuvo una reacción incompleta después de una noche. Se añadió más cantidad de aducto de dicloro[[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10 mg) y la reacción se irradió en un microondas (Biotage Initiator) a 150 °C durante 10 min, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color beige (56 %). EM (EN)⁺ m/e 419,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 98

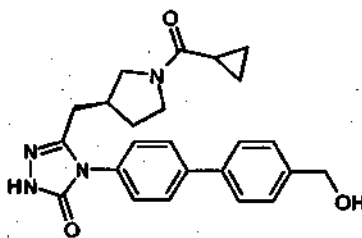
10 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(dimetilamino)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95a con ácido [3-(dimetilamino)fenil]borónico y sin tratamiento de *Si-Tiol* se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color beige (59 %). EM (EN)⁺ m/e 432,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 99

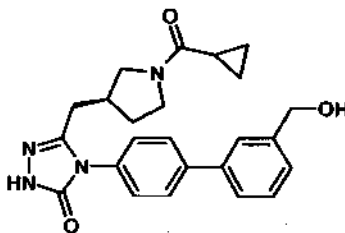
15 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(hidroximetil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 20 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95a con ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico y sin tratamiento de *Si-Tiol* se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color beige (68 %). EM (EN)⁺ m/e 419,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 100

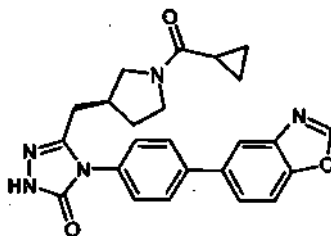
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(hidroximetil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95a con ácido [[3-(hidroximetil)fenil]borónico (1,0 equiv.) y sin tratamiento de Si-Tiol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (59 %). EM (EN)⁺ m/e 419,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 101

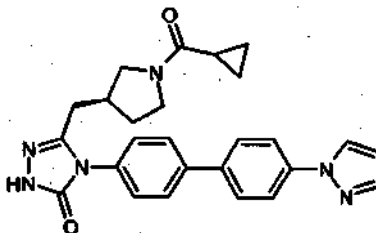
4-[4-(1,3-benzoxazol-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 85d (pero tratamiento añadido con *Si-Tiol* (Silicicle, 20 mg) antes de la filtración) con 5-bromo-1,3-benzoxazol durante 14 h y una segunda purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-10 %/diclorometano) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (28 %). EM (EN)⁺ m/e 430,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 102

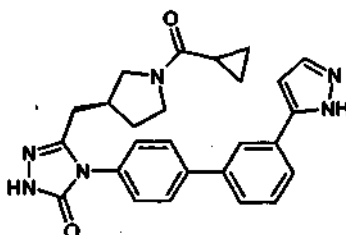
15 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(1H-pirazol-1-yl)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95a con ácido [4-(1H-pirazol-1-il)fenil]borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color rosa (53 %). EM (EN)⁺ m/e 455,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 103

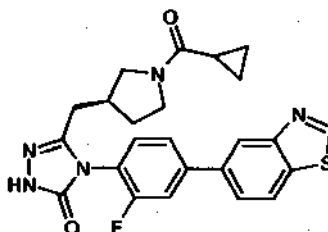
20 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(1H-pirazol-5-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95 a con ácido [3-(1H-pirazol-5-il)fenil]borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (33 %). EM (EN)⁺ m/e 455,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 104

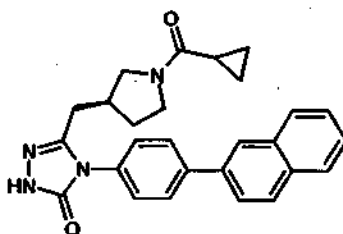
5 4-[4-(1,3-benzotiazol-5-il)-2-fluorofenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



10 a) Una solución de 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,230 mmol) en dioxano (1,5 ml) se trató con 5-bromo-1,3-benzotiazol (0,230 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (9 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (0,690 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se trató con *Si-Tiol* (Silicicle, 20 mg), se filtró y se concentró al vacío. Se utilizaron cromatografía de gel de sílice (metanol a 0-8 %/diclorometano) y HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 20-50 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. Las fracciones de producto de la HPLC se combinaron, se ajustaron a pH ~5 con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (39 %). EM (EN)⁺ m/e 464,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 105

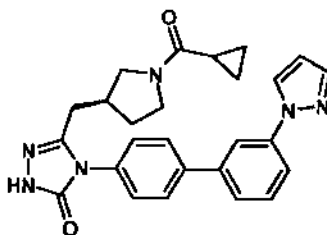
20 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2-naftalenil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



25 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95a con ácido 2-naftalenilborónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color rosa (56 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 25-55 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. Las fracciones de producto de la HPLC se combinaron, se ajustaron a pH ~5 con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado, y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. EM (EN)⁺ m/e 439,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 106

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(1H-pirazol-1-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

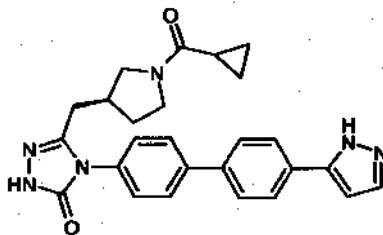


30

- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95a con 1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol (1,0 equiv.) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (53 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 25-55 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. Las fracciones de producto de la HPLC se combinaron, se ajustaron a pH ~5 con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. EM (EN)⁺ m/e 455,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 107

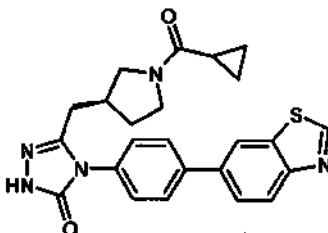
5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-4-[4'-(1H-pirazol-5-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95a con ácido [4-(1H-pirazol-5-il)fenil]borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (8 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 25-55 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 455,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 108

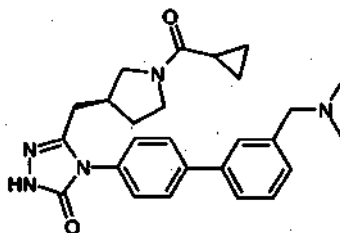
4-[4-(1,3-benzotiazol-6-il)fenil]-5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 101a con 6-bromo-1,3-benzotiazol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (54 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 15-40 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 446,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 109

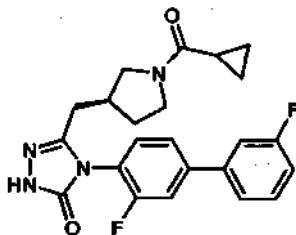
- 20 5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-4-(3'-(dimetilamino)metil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 25 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 95 a (excepto porque la mezcla de reacción en bruto se diluyó con salmuera (50 ml) y después se extrajo con tetrahidrofurano en lugar de diclorometano y no se utilizó tratamiento de *Si-TioI*) con la sal de HCl de *N,N*-dimetil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanamina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (4 %). Se utilizó inicialmente HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 20-50 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) impurificando este compuesto, seguido de HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 20 %/ formiato amónico ac. (pH ~4)). Las fracciones se combinaron y se ajustaron a pH ~9 usando NH₄OH y la solución se extrajo con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. EM (EN)⁺ m/e 446,4 [M+H]⁺.
- 30

Ejemplo 110

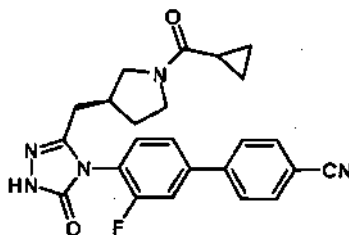
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3,4'-difluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Una solución de 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,244 mmol) en dioxano (1,5 ml) se trató con ácido (4-fluorofenil)borónico (0,269 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (0,733 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un microondas (Biotage Initiator) a 150 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se trató con *Si-Tiol* (Silicicle, 20 mg), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (61 %). EM (EN)⁺ m/e 425,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 111

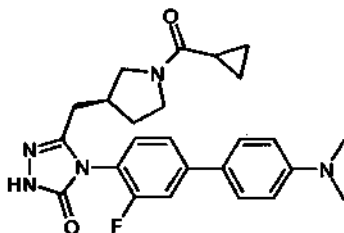
- 15 4'-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-3-fluoro-4-bifenilcarbonitrilo



- a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 110a con ácido (4-cianofenil)borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (55 %). EM (EN)⁺ m/e 432,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 112

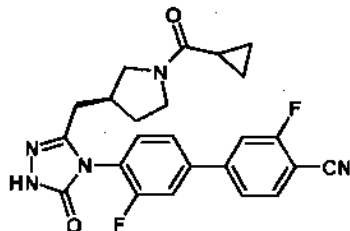
- 20 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(dimetilamino)-3-fluoro-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 110a con ácido [4-(dimetilamino)fenil]borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (50 %). EM (EN)⁺ m/e 450,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 113

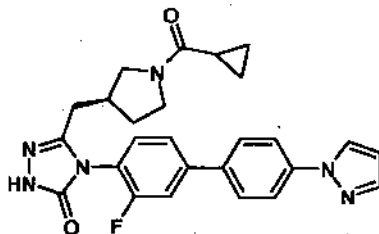
4'-{(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-3,3'-difluoro-4-bifenilcarbonitrilo



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 110a con ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (59 %). EM (EN)⁺ m/e 450,1[M+H]⁺.

Ejemplo 114

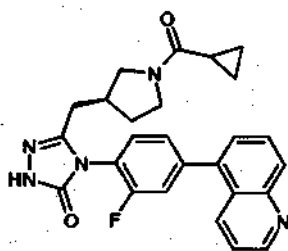
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 110a (irradiando en el microondas durante 15 min) con ácido [4-(1H-pirazol-1-il)fenil]borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (48 %). EM (EN)⁺ m/e 473,3[M+H]⁺.

Ejemplo 115

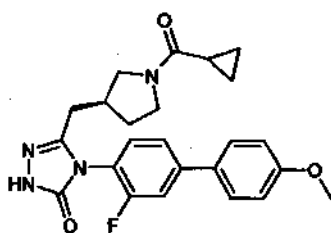
- 15 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(5-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido 5-quinolinilborónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (59 %). EM (EN)⁺ m/e 458,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 116

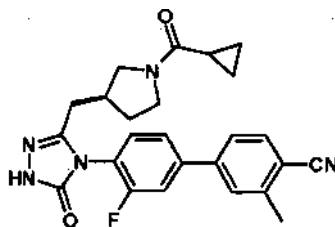
- 20 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido [4-(metiloxi)fenil]borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (62 %). EM (EN)⁺ m/e 437,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 117

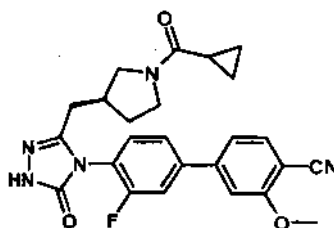
5 4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-3'-fluoro-3-metil-4-bifenilcarbonitrilo



10 a) Una solución de 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,245 mmol) en dioxano (1,5 ml) se trató con 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (0,245 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (0,736 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un microondas (Biotage Initiator) a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se trató con *Si-Tiol* (Silicicle, 20 mg), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (57 %). EM (EN)⁺ m/e 446,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 118

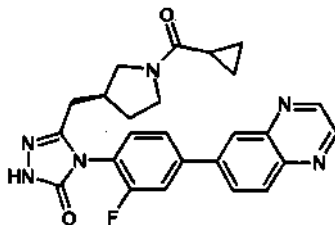
15 4'-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-3'-fluoro-3-(metiloxi)-4-bifenilcarbonitrilo



20 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 117a con 4-bromo-2-(metiloxi)benzonitrilo se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (26 %). EM (EN)⁺ m/e 462,3[M+H]⁺.

Ejemplo 119

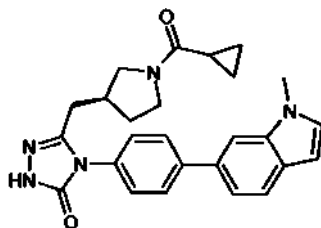
25 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(6-quinoxalinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 117a con 6-bromoquinoxalina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (33 %). EM (EN)⁺ m/e 459,2[M+H]⁺.

Ejemplo 120

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1-metil-1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) 6-bromo-1-metil-1H-indol

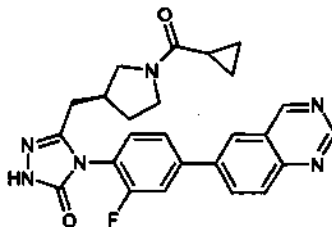
- 5 Una solución de 6-bromo-1H-indol (1,530 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se trató con carbonato potásico (4,59 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la solución se trató con yoduro de metilo (1,683 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (62 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,70 (s, 1H) 7,50 (d, J = 8,34 Hz, 1H) 7,35 (d, J = 3,03 Hz, 1H) 7,14 (dd, J = 8,34, 1,77 Hz, 1H) 6,44 (d, J = 3,03 Hz, 1H) 3,78 (s, 3 H).

b) 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1-metil-1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

- 15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 101a con 6-bromo-1-metil-1H-indol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (30 %). Se utilizaron HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH), cromatografía sobre gel de sílice (metanol a 0-8 %/diclorometano) y HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 442,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 121

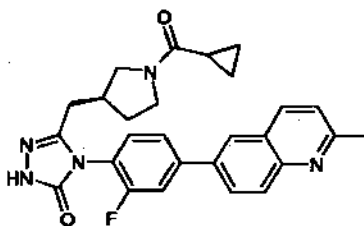
20 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(6-quinazolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 25 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 117a con 6-bromoquinazolina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (18 %). Se utilizaron HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-40 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) así como trituración del sólido resultante con hexanos en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 459,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 122

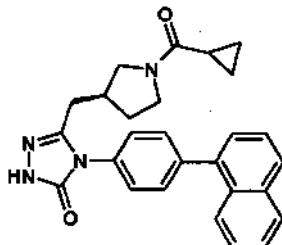
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(2-metil-6-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 30 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 117a con 6-bromo-2-metilquinolina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (25 %). EM (EN)⁺ m/e 472,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 123

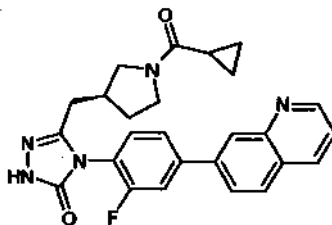
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1-naftalenil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 a) Una solución de 4-(4-bromofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,256 mmol) en dioxano (1,5 ml) se trató con ácido 1-naftalenilborónico (0,281 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (0,767 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un microondas (Biotage Initiator) a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se trató con *Si-Tiol* (Silicicle, 20 mg), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 30-60 %p/TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto de la HPLC se combinaron, se ajustaron a pH ~5 con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (56 %). EM (EN)⁺ m/e 439,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 124

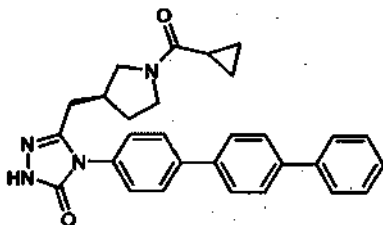
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



20 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 117a con 7-bromoquinolina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color castaño (55 %). EM (EN)⁺ m/e 458,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 125

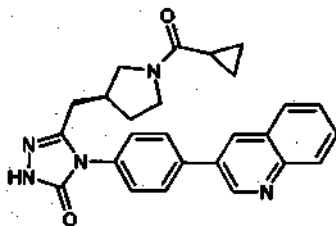
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(1,1':4',1''-terfenil-4-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



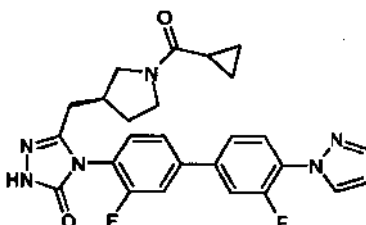
25 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 123a con ácido 4-bifenilborónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color castaño (37 %). EM (EN)⁺ m/e 465,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 126

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(3-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



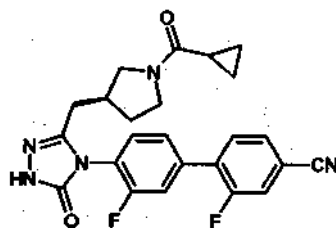
- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 123a con ácido 3-quinolinilborónico (1,0 equiv.) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (29 %). Se utilizaron HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) así como HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 440,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 127

- 10 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3,3'-difluoro-4'-(1H-pirazol-1-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona
- a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con 1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxahorolan-2-il)fenil]-1H-pirazol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (47 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 465,3 [M+H]⁺.
- 15

Ejemplo 128

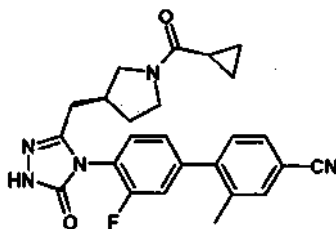
4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2,3-difluoro-4-bifenilcarbonitrilo



- 20 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 117a con 4-bromo-3-fluorobenzonitrilo se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (39 %). Se utilizaron HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) y cromatografía sobre gel de sílice (metanol a 0-8 %/diclorometano) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺m/e 450,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 129

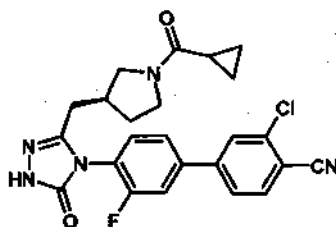
4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-3'-fluoro-2-metil-4-bifenilcarbocarbonitrilo



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido (4-ciano-2-metilfenil)borónico se obtuvo el compuesto del título (66 %). EM (EN)⁺ m/e 446,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 130

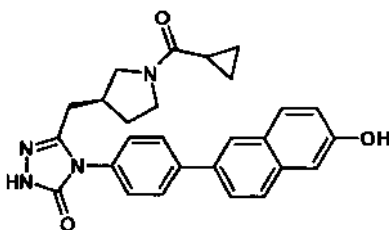
3-cloro-4'-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-3'-fluoro-4-bifenilcarbocarbonitrilo



- 10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 117a con 4-bromo-2-clorobenzonitrilo se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (48 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 466,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 131

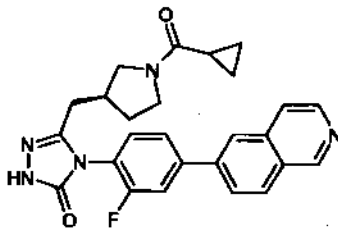
- 15 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(6-hidroxi-2-naftalenil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- a) Una solución de ácido 4-(4-bromofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,256 mmol) en dioxano (1,5 ml) se trató con ácido (6-hidroxi-2-naftalenil)borónico (0,281 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (0,767 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un microondas (Biotage Initiator) a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. Después, la fase acuosa se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con tetrahidrofurano, que posteriormente se combinó con la fase orgánica de diclorometano. La fase orgánica resultante se trató con *Si-Tiol* (Silicicle, 20 mg), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/0,1 % TFA). Las fracciones de producto de la HPLC se combinaron, se ajustaron a pH ~5 con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado, se diluyeron adicionalmente con salmuera y se extrajeron con tetrahidrofurano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-40 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (23 %). EM (EN)⁺ m/e 455,0 [M+H]⁺.
- 20
- 25
- 30

Ejemplo 132

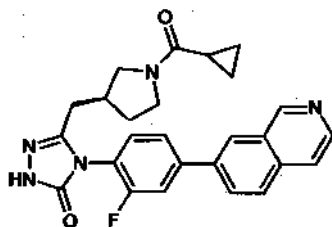
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(6-isoquinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 117a con 6-bromoisoquinolina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (47 %). EM (EN)⁺ m/e 458,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 133

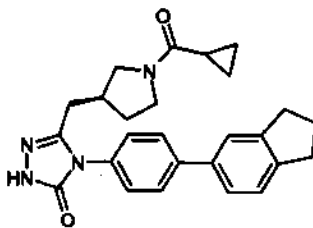
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(7-isoquinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 117a con 7-bromoisoquinolina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (47 %). EM (EN)⁺ m/e 458,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 134

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 a) 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno

Una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (4,74 mmol) en HF-piridina (5 ml) en un matraz de fondo redondo Nalgene de 100 ml se enfrió a 0 °C y se trató con trietilsilano (11,85 mmol) durante un periodo de 5 min. La solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El análisis por CLEM indicó únicamente una conversión parcial del material de partida, por lo que los contenidos de la reacción se enfriaron a 0 °C y se trataron con más cantidad de trietilsilano (11,85 mmol). La solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La reacción se interrumpió con 50 ml de agua enfriada con hielo y después de una hora se diluyeron adicionalmente con 50 ml más de agua. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (65 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35 (s, 1H) 7,23 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,08 (d, J = 8,08 Hz, 1H) 2,79-2,96 (m, 4 H) 2,05-2,11 (m, 2 H).

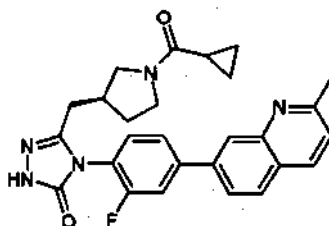
b) 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

30 Una solución de 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,252 mmol) en dioxano (1,5 ml) se trató con 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno (0,252

5 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (0,756 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un microondas (Biotage Initiator) a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica resultante se trató con *Si-Tiol* (Silicicle, 20 mg), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto de la HPLC se combinaron, se ajustaron a pH ~5 con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (39 %). EM (EN)⁺ m/e 429,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 135

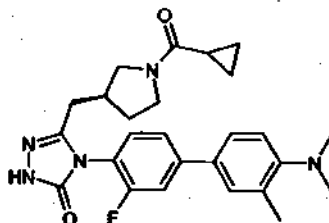
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(2-metil-7-quinolinil)phenyl]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



15 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 117a con 7-bromo-2-metilquinolina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (55 %). EM (EN)⁺ m/e 472,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 136

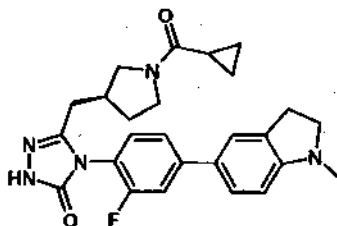
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(dimetilamino)-3-fluoro-3'-metil-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



20 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido [4-(dimetilamino)-3-metilfenil]borónico (1,0 equiv.) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (60 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 464,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 137

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

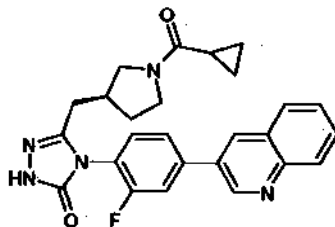


30 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (24 %). Se utilizaron HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH), cromatografía sobre gel de sílice

(metanol a 0-8 %/diclorometano), HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %), y HPLC quiral (metanol a 30 %/acetonitrilo) todos en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 462,4 [M-H]⁺.

Ejemplo 138

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(3-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

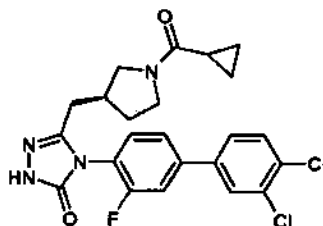


5

a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido 3-quinolinilborónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (57 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 458,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 139

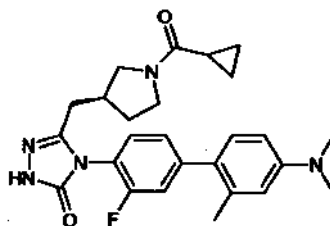
10 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3',4'-dicloro-3-fluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido (3,4-diclorofenil)borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (38 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 475,0 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 140

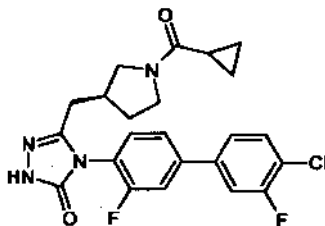
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(dimetilamino)-3-fluoro-2'-metil-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



20 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 117a con (4-bromo-3-metilfenil)dimetilamina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (22 %). Se utilizaron HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) y HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 30-60 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 464,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 141

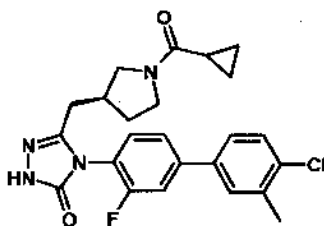
4-(4'-cloro-3,3'-difluoro-4-bifenilil)-5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (18 %). Se utilizaron HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) y HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-40 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 459,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 142

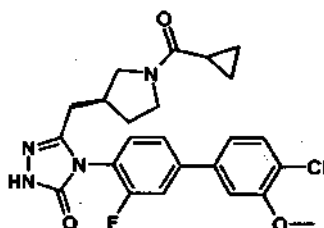
10 4-(4'-cloro-3-fluoro-3'-metil-4-bifenilil)-5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido (4-cloro-3-metilfenil)borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (43 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 455,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 143

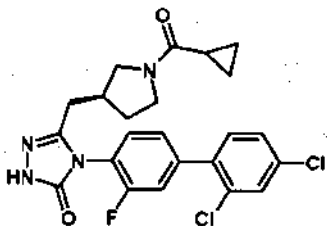
20 4-[4'-cloro-3-fluoro-3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 20 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido [4-cloro-3-(metiloxi)fenil]borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (45 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 471,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 144

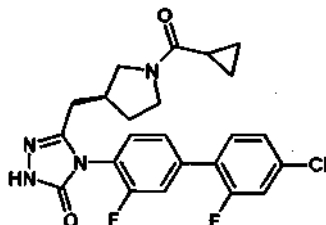
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(2',4'-dicloro-3-fluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido (2,4-diclorofenil)borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (43 %). Se utilizó de HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 475,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 145

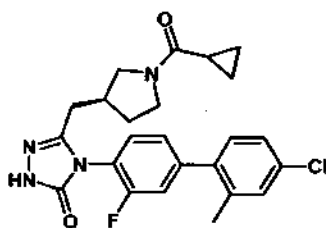
4-(4'-cloro-2',3-difluoro-4-bifenilil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (40 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 459,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 146

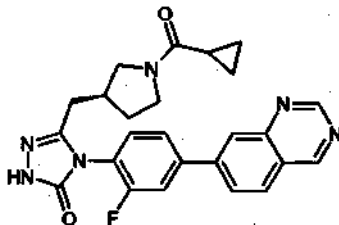
- 15 4-(4'-cloro-3-fluoro-2'-metil-4-bifenilil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (43 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 455,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 147

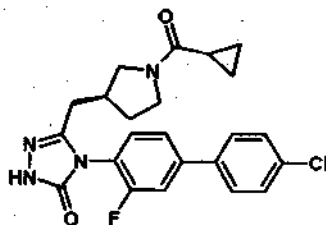
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(7-quinazolín)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 117a con 7-bromoquinazolina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (21 %). Se utilizaron HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) y HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-40 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 459,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 148

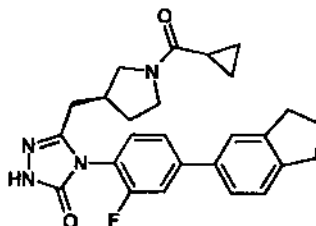
4-(4'-cloro-3-fluoro-4-bifenilil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) El seguimiento del procedimiento descrito en el Ejemplo 14a con ácido (4-clorofenil)borónico (1,0 equiv.) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color castaño (30 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 441,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 149

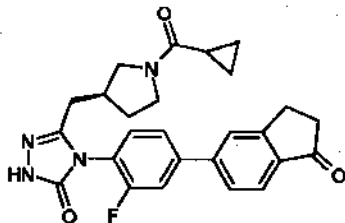
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-fluorofenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 20 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 117a con 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno (1,1 equiv.) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (32 %). Se utilizaron HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) y HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 35-65 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 447,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 150

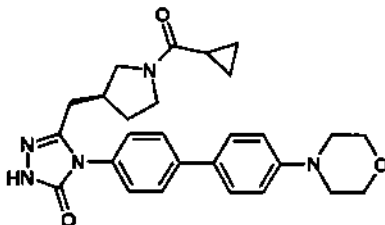
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 117a con 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (39 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺m/e 461,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 151

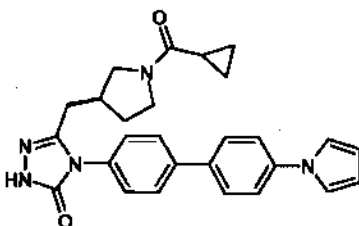
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(4-morfolinil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 123a con ácido [4-(4-morfolinil)fenil]borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (71 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 25-55 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 474,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 152

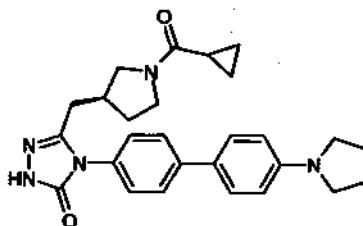
- 15 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(1H-pirrol-1-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 20 a) Una solución de 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,252 mmol) en dioxano (1,5 ml) se trató con 1-(4-bromofenil)-1H-pirrol (0,252 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (0,756 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un microondas (Biotage Initiator) a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica resultante se trató con *Si-Tiol* (Silicicle, 20 mg), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 35-65 %/agua + 0,1 % de NH₄OH). El producto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol a 0-8 %/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (42 %). EM (EN)⁺m/e 454,1 [M+H]⁺.
- 25

Ejemplo 153

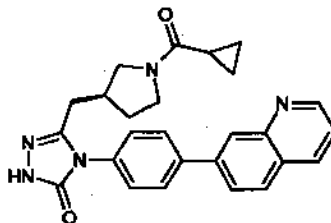
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(1-pirrolidinil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 123a con 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (41 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 30-60 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 458,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 154

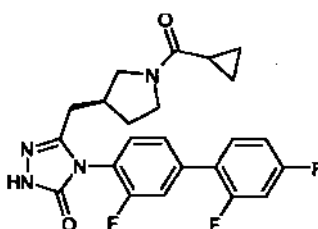
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 152a con 7-bromoquinolina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (63 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 440,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 155

15 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(2',3,4'-trifluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

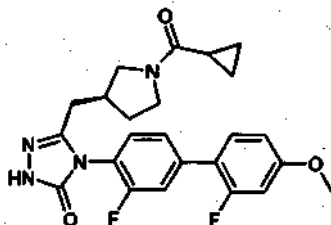


- a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido (2,4-difluorofenil)borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (54 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 443,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 156

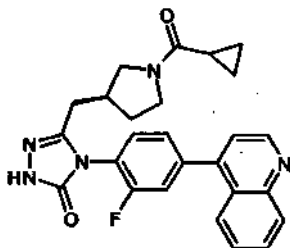
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2',3-difluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido [2-fluoro-4-(metiloxi)fenil]borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (57 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 455,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 157

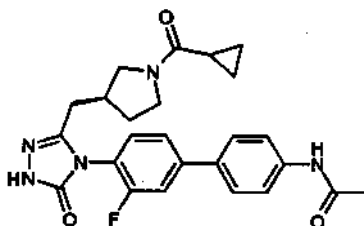
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(4-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido 4-quinolinilborónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (37 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (5-25 % acetonitrilo p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 458,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 158

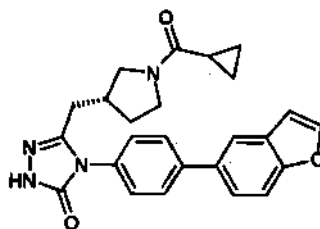
- 15 N-[4'-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-3'-fluoro-4-bifenilil]acetamida



- 20 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114a con ácido [4-(acetilamino)fenil]borónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo (60 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 464,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 159

4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[{(3R)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) (3R)-3-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml secado al horno en una atmósfera de nitrógeno, se trató ácido ((3R)-1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil)-3-pirrolidinil)acético (2,181 mmol) disuelto en éter dietílico (5 ml) con hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,4 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (0,218 mmol) y etanol (4,8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El precipitado gomoso de color blanco resultante se diluyó con éter (100 ml) y se lavó con una solución ac. 1 M de hidrogenosulfato sódico (100 ml), una solución ac. saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (95 %). EM (EN)⁺ m/e 258,1 [M+H]⁺, 280,0 [M+Na]⁺.

b) [(3R)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetato de etilo

- 15 En un matraz de fondo redondo, una solución de (3R)-3-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,08 mmol) en HCl 4 M en dioxano (10 ml, 40 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los análisis de una alícuota por CLEM confirmaron la retirada completa del grupo BOC del material de partida. La reacción se concentró al vacío para dar un líquido de color amarillo pálido, que se disolvió en éter dietílico y se concentró a sequedad al vacío para producir un sólido de color blanco. Una solución de este intermedio en forma de la sal HCl en diclorometano (100 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (4,16 mmol) y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. La solución de color amarillo se trató gota a gota con cloruro de ciclopropanocarbonilo (2,287 mmol) mediante una jeringa. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (cuantitativo). EM (EN)⁺ m/e 226,1 [M+H]⁺.

c) 2-[(3R)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetohidrazida

- 25 En un matraz de fondo redondo equipado con condensador de reflujo, una solución de color amarillo de [(3R)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetato de etilo (2,095 mmol) en etanol (5 ml) se trató con monohidrato de hidrazina (41,9 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó a 80 °C (reflujo) durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió etanol (10 ml) y la reacción se concentró para dar un aceite transparente. El aceite se disolvió en diclorometano (mientras se observaba la solución), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (cuantitativo). EM (EN)⁺ m/e 212,1 [M+H]⁺, 423,2 [2M+H]⁺.

d) *N*-(4-bromofenil)-2-[[{(3R)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida

- 35 En un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno, una solución de 2-[(3R)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetohidrazida (2,16 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió 1-bromo-4-isocianatobenceno (2,16 mmol). Una vez que se disolvió el isocianato, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se filtró para recoger el precipitado de color blanco, se lavó con 10 ml de diclorometano frío, se secó al aire durante 1 h y después se secó en un horno de vacío (60 °C) durante una noche para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 88 %). EM (EN)⁺ m/e 409,1, 41 LI [M+H]⁺.

40 e) 4-(4-bromofenil)-5-[[{(3R)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

- 45 En un matraz de fondo redondo equipado con condensador de reflujo, se trató *N*-(4-bromofenil)-2-[[{(3R)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida (1,896 mmol) en agua (75 ml) con carbonato potásico (9,48 mmol). La suspensión resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche (15 h). El calentamiento se apagó y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El pH se ajustó a ~4 usando HCl ac. 6 N. La solución acuosa se concentró al vacío a ~50 ml, que después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-10 %/diclorometano). Las fracciones se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (65 %). EM (EN)⁺ m/e

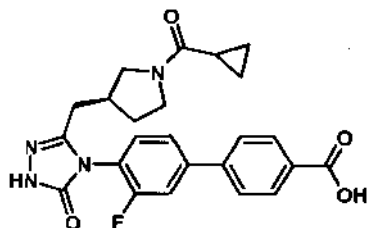
391,1, 393,2 [M+H]⁺.

f) 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-(((3R)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Una solución de 4-(4-bromofenil)-5-(((3R)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,256 mmol) en dioxano (1,5 ml) se trató con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano (0,281 mmol), aducto de dicloro[[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (0,767 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un microondas (Biotage Initiator) a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica resultante se trató con *Si-Tiol* (Silicicle, 20 mg), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (35 %). EM (EN)⁺ m/e 429,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 160

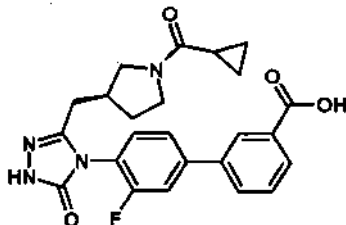
ácido 4-(3-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3H-fluoro-4-bifenilcarboxílico



a) Un vial para microondas se cargó con 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,29 mmol), ácido 4-(dihidroxiboranil)benzoico (0,32 mmol), PdCl₂(dppf) (0,015 mmol), una solución de K₂CO₃ (0,73 mmol) en agua (1 ml) y 1,4-dioxano (3 ml). El vial se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un reactor de microondas durante 30 min a 130 °C (presión de 3-4 bar). El análisis de la reacción en bruto por CLEM indicó una conversión del 80 % en el producto deseado. Volver a someter la reacción al microondas a 130 °C durante 30 min no hizo que la reacción avanzara nada más según se juzgó por CLEM. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO (3 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua + TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto adecuadas se concentraron para retirar la mayoría del acetonitrilo, dejando una suspensión acuosa del producto que se recogió por filtración y se secó a peso constante para proporcionar el producto del título (38 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN)⁺ m/e 451,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 161

ácido 4'-3-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-3-bifenilcarboxílico

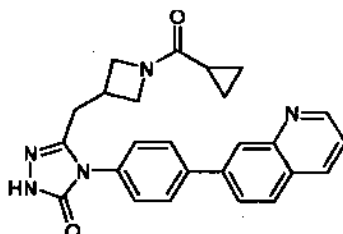


a) Un vial para microondas se cargó con 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,29 mmol), ácido 3-(dihidroxiboranil)benzoico (0,29 mmol), PdCl₂(dppf) (0,015 mmol), una solución de K₂CO₃ (0,733 mmol) en agua (1 ml) y 1,4-dioxano (3 ml). El vial se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un reactor de microondas durante 30 min a 130 °C (presión de 3-4 bar). El análisis de la reacción en bruto por CLEM indicó un 80 % de conversión en el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO (3 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua + 0,1 % TFA). Las fracciones de producto adecuadas se concentraron para retirar la mayoría del acetonitrilo (el producto no precipitó). La mezcla se ajustó a pH ~12 con NaOH ac. 1 N y se repartió con acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se ajustó a pH ~2 con HCl ac. 1 N, provocando que se formara un precipitado de color

blanco que se recogió por filtración y se secó a peso constante para proporcionar el producto del título (39 mg, 0,087 mmol, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color castaño. EM (EN)⁺ m/e 451,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 162

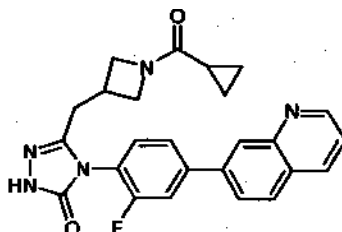
5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 66f con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (61 %). EM (EN)⁺ m/e 426,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 163

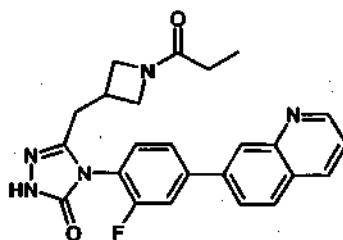
5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidini]metil]-4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 72c con ácido 7-quinolinborónico y la purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-73 %/agua con 0,1 % NH₄OH) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (49 %). EM (EN)⁺ m/e 444,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 164

15 4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-[(1-propanoil-3-azetidini]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) 3-(2-hidrazino-2-oxoetil)-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 66c con 3-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (87 % puro, rendimiento del 92 %). EM (EN)⁺ m/e 230,3 [M+H]⁺, 459,3 [2M+H]⁺.

b) 3-[2-(2-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]carbonil)hidrazino)-2-oxoetil]-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

25 En un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno, una solución de 3-(2-hidrazino-2-oxoetil)-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (15,18 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se trató con isocianato de 4-bromo-2-fluorofenilo (15,18 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la solución transparente de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido espumoso de color blanco. Este material se usó directamente sin purificación adicional. EM (EN)⁺ m/e 445,2, 447,2 [M+H]⁺.

c) 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-propanoil-5-[(1-propanoil-3-azetidil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

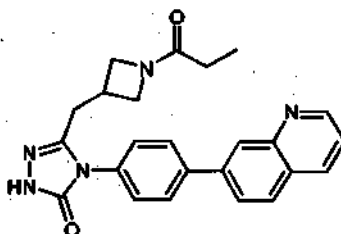
En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador de reflujo y una barra de agitación, una mezcla de 3-[2-(2-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]carbonil)hidrazino]-2-oxoetil]-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (15,18 mmol) y carbonato potásico (76 mmol) en 1-propanol (20 ml) y agua (100 ml) se agitó a la temperatura de reflujo (baño de aceite, 130 °C) durante 27 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó a pH ~5 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (metanol a 0-10 %/acetato de etilo) proporcionó 1,5 g de material que contenía ambos materiales de partida y producto protegido con BOC. En este matraz se añadió agua (50 ml) y carbonato potásico (14,47 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo (baño de aceite, 130 °C) durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para el producto ciclado sin proteger. A este se le añadió hidróxido sódico ac. 1 N (50 ml), seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (15,18 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó a pH 5 usando HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (metanol a 0-5 %/acetato de etilo) no proporcionó ninguno de los productos deseados. La fase acuosa se concentró al vacío y se trató con diclorometano (50 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (28,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y después se añadió cloruro de propionilo (15,18 mmol) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado para 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[(1-propanoil-3-azetidil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona $[M+H]^+ = 383,0, 384,7$. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó a pH 5 usando una solución 1 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (metanol a 0-5 %/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (277 mg, rendimiento del 3 %). EM (EN)⁺ m/e 439,2, 441,1 $[M+H]^+$.

d) 4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-[(1-propanoil-3-azetidil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un vial para microondas purgado con nitrógeno, una mezcla de 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-propanoil-5-[(1-propanoil-3-azetidil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,37 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (0,02 mmol) y ácido 7-quinolinborónico (0,39 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y carbonato potásico ac. 2 M (2 ml) se agitó a 100 °C en un baño de aceite durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó a pH ~5,5 usando una solución 1 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar un sólido de color castaño. La trituración en diclorometano, seguido de tratamiento con etanol caliente (5 ml), que se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después filtración proporcionaron el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, 93 % puro. La purificación posterior del filtrado y un sólido de color blanco por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 20-60 %/agua con 0,1 % de NH₄OH) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (119 mg, 74 %). EM (EN)⁺ m/e 432,1 $[M+H]^+$.

40 **Ejemplo 165**

5-[(1-propanoil-3-azetidil)metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) 3-[2-(2-[(4-bromofenil)amino]carbonil)hidrazino]-2-oxoetil]-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

45 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 164b con isocianato de 4-bromofenilo se obtuvo el compuesto del título en bruto en forma de un sólido espumoso de color blanco. EM (EN)⁺ m/e 426,9, 428,8 $[M+H]^+$.

b) 4-(4-bromofenil)-5-[(1-propanoil-3-azetidil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

50 En un matraz de fondo redondo equipado con condensador de reflujo, una mezcla de 3-[2-(2-[(4-bromofenil)amino]carbonil)hidrazino]-2-oxoetil]-1-azetidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,69 mmol) y carbonato potásico (28,5 mmol) en agua (110 ml) se agitó a la temperatura de reflujo (baño de aceite, 130 °C) durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró parcialmente al vacío y después se liofilizó

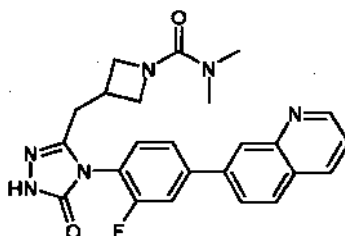
durante una noche para dar un sólido de color blanco. El sólido se trató con diclorometano (20 ml), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (11,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de propionilo (5,76 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua (100 ml) y una solución 1 N de HCl (10 ml), se agitó durante 10 min y después se acidificó a pH ~5 usando HCl ac. 1 N. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (metanol a 0-7 %/acetato de etilo) proporcionó 4-(4-bromofenil)-2-propanoil-5-[(1-propanoil-3-azetidinitil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido (660 mg) y el compuesto del título en forma de un sólido de color marfil (341 mg, 60 % puro, rendimiento del 10 %). EM (EN)⁺ m/e 365,0, 366,8 [M+H]⁺.

c) 5-[(1-propanoil-3-azetidinitil)metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 164d con 4-(4-bromofenil)-5-[(1-propanoil-3-azetidinitil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (55 %). EM (EN)⁺ m/e 414,1[M+H]⁺.

Ejemplo 166

3-({4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-*N,N*-dimetil-1-azetidina-carboxamida



a) 5-(3-azetidinitilmetil)-4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

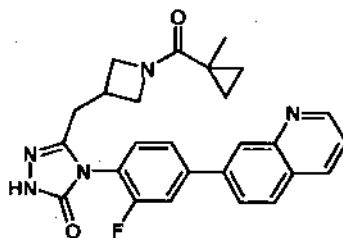
En un matraz de fondo redondo equipado con condensador de reflujo, una mezcla de *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-[[1-(ciclopropilcarbonyl)-3-azetidinitil]acetil]hidrazin-carboxamida (4,77 mmol) y carbonato potásico (23,84 mmol) en 1-propanol (10 ml) y agua (100 ml) se agitó a reflujo vigoroso (baño de aceite, 130 °C) durante 22 h. La solución de color amarillo pálido se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió agua (12 ml) al matraz, seguido de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (5,24 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (0,24 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). El matraz que contenía la mezcla de reacción se equipó con una barra de agitación y un condensador de reflujo y la reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se ajustó a pH ~5 usando una solución 1 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La fase acuosa se liofilizó para dar un sólido, que se recogió en metanol (25 ml), diclorometano (25 ml) y acetato de etilo (25 ml) y se filtró para retirar las sales. Las aguas madre se concentraron al vacío. Se añadió metanol (5 ml) y se formó un precipitado. El precipitado se retiró por filtración y las aguas madre se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (815 mg, 67 % puro, rendimiento del 31 %). EM (EN)⁺ m/e 376,0 [M+H]⁺.

b) 3-({4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-*N,N*-dimetil-1-azetidina-carboxamida

En un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, una mezcla de 5-(3-azetidinitilmetil)-4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,38 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,77 mmol) mediante una jeringa y se agitó durante 2 min. El material de partida no se disolvió. Se añadió *N*-metil-2-pirrolidona (2 ml) a la mezcla y se disolvió un poco de material. La mezcla se calentó con una pistola de calor para acelerar la disolución y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota cloruro de dimetilcarbamoilo (0,38 mmol) gota a gota mediante una jeringa a la reacción, que se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el diclorometano. La solución resultante se purificó directamente por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua con 0,1 % de NH₄OH) y posteriormente se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol a 0-3 %/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (31 mg, 18 %). EM (EN)⁺ m/e 447,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 167

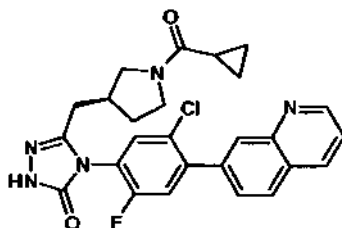
4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-({1-[(1-metilciclopropil)carbonil]-3-azetidil}metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 a) En un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno, una solución de
5 5-(3-azetidilmetil)-4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (1,07 mmol) en
N,N-dimetilformamida (5 ml) se trató con ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (1,285 mmol), hidrocloreto de
N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (2,14 mmol), N,N-diisopropiletilamina (3,21 mmol) y después
10 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (2,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y
después se concentró al vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua con
0,1 % de NH₄OH) y cromatografía posterior sobre gel de sílice (metanol a 0-3 %/acetato de etilo), seguido de
trituration en etanol proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (45 mg, 9,2 %). EM
(EN)⁺ m/e 458,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 168

15 4-[5-cloro-2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-
3-ona



a) N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-2-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)acetil)hidrazin-carboxamida

En un matraz de fondo redondo se añadió trifosgeno (2,66 mmol) y diclorometano (20 ml) en una atmósfera de
nitrógeno y la solución se enfrió a -78 °C. En un vial separado, se disolvió 4-bromo-5-cloro-2-fluoroanilina (6,83 mmol)
20 en diclorometano (20 ml) y se añadió base de Hunig (17,1 mmol). Esta solución se añadió lentamente a la solución en
refrigeración y después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 10 min, el análisis por CLEM
indicó la formación del intermedio deseado. La reacción se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió lentamente
25 2-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)acetohidrazida (3,98 mmol) en diclorometano (5 ml). La reacción se dejó
calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El análisis por CLEM indicó la formación del producto
deseado. La reacción se vertió en un embudo de decantación y se repartió con bicarbonato sódico ac. saturado. La
fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron
y se concentraron hasta un aceite. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (isopropanol a
0-15 %/acetato de etilo). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar el producto del
título en forma de un aceite (1,12 g, 60 %). EM (EN)⁺ m/e 461,1, 463,0 [M+H]⁺.

30 b) 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-
3-ona

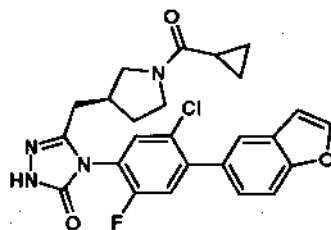
Se añadieron N-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-2-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)acetil)hidrazin-
carboxamida (2,426 mmol) y K₂CO₃ (8,49 mmol) en un matraz de fondo redondo y se suspendieron en agua (105 ml).
La mezcla se calentó a reflujo (115 °C) durante 21 h. El análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado (y
35 otros subproductos principales). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a ~6 con HCl ac. 1 N y
se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3
x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un aceite. El
residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (isopropanol a 0-30 %/acetato de etilo). Las fracciones
deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color
40 blanquecino (401 mg, 38 %). EM (EN)⁺ m/e 443,0, 445,0 [M+H]⁺.

c) 4-[5-cloro-2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un vial para microondas se añadieron 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,124 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,16 mmol), carbonato de cesio (0,37 mmol), y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,0062 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y se suspendió en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se calentó durante 15 h a 100 °C. El análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado y la consumición del material de partida. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua + TFA a 0,1 %). Las fracciones deseadas se recogieron y se añadieron a un embudo de decantación que contenía acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH ~6 con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (20 mg, 33 %). EM (EN)⁺ m/e 492,2, 494,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 169

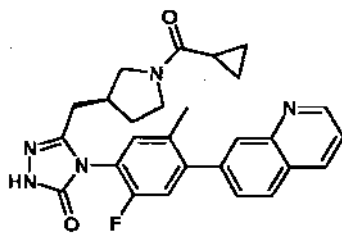
4-[4-(1-benzofuran-5-il)-5-cloro-2-fluorofenil]-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 168c con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (17 mg, 29 %). EM (EN)⁺ m/e 481,0, 482,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 170

5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-5-metil-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) *N*-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-2-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazin-carboxamida

En un matraz de fondo redondo se añadió trifosgeno (2,57 mmol) y diclorometano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió a -78 °C. En un vial separado, se disolvió 4-bromo-2-fluoro-5-metilaniлина (7,35 mmol) en diclorometano (20 ml) y se añadió base de Hunig (18,4 mmol). Esta solución se añadió lentamente a la solución en refrigeración y después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 10 min, el análisis por CLEM indicó la formación del intermedio deseado. La reacción se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió lentamente 2-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetohidrazida (4,41 mmol) en diclorometano (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. El análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado. La reacción se vertió en un embudo de decantación y se repartió con bicarbonato sódico ac. saturado. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un aceite. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (isopropanol a 0-15 %/acetato de etilo). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar el producto del título en forma de un aceite (1,9 g, 59 %). EM (EN)⁺ m/e 441,0, 442,9 [M+H]⁺.

b) 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Se añadieron *N*-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-2-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)acetil)hidrazin-carboxamida (4,31 mmol) y K_2CO_3 (14,5 mmol) en un matraz de fondo redondo y se suspendió en agua (180 ml). La mezcla se calentó a reflujo (115 °C) durante 15 h. El análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado (y otros subproductos principales). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a ~6 con HCl ac. 1 N y 6 N y después se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta un aceite.

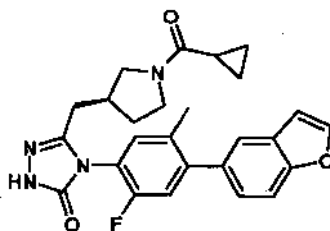
10 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (isopropanol a 0-20 %/acetato de etilo). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (915 mg, 50 %). EM (EN)⁺ m/e 422,9, 424,7 [M+H]⁺.

c) 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[2-fluoro-5-metil-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

15 En un vial para microondas se añadieron 4-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,160 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,20 mmol), carbonato de cesio (0,39 mmol), y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,0062 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y se suspendió en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se calentó durante 15 h a 100 °C. El análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado y la consumición del material de partida. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua + TFA a 0,1 %). Las fracciones deseadas se recogieron y se añadieron a un embudo de decantación que contenía acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH ~6 con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (52 mg, 84 %). EM (EN)⁺ m/e 472,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 171

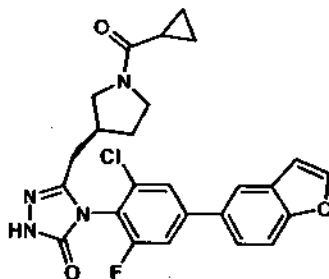
4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-fluoro-5-metilfenil]-5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



30 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 170c con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (28 mg, 46 %). EM (EN)⁺ m/e 461,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 172

35 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-cloro-6-fluorofenil]-5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) *N*-(4-bromo-2-cloro-6-fluorofenil)-2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil] hidrazin-carboxamida

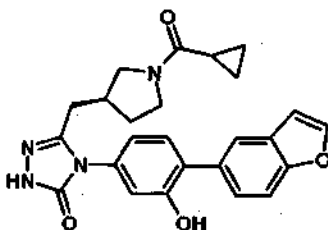
En un matraz de fondo redondo se añadió trifosgeno (2,63 mmol) y diclorometano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió a -78 °C. En un vial separado, se disolvió 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina (6,46 mmol) en diclorometano (20 ml) y se añadió base de Hunig (17,2 mmol). Esta solución se añadió lentamente a la solución en refrigeración y después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 5 h, el análisis por CLEM indicó la formación del intermedio deseado. La reacción se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió lentamente 2-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]acetil]hidrazida (4,31 mmol) en diclorometano (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 70 h. El análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla se concentró y se suspendió en agua (130 ml). Se añadió carbonato potásico (9,85 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo (110 °C) durante 18 h. El análisis por CLEM indicó una pequeña cantidad del producto deseado (y otros subproductos principales). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a ~6 con HCl ac. 1 N y después se vertió en un embudo separado que contenía acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un aceite. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua + TFA a 0,1 %). Las fracciones deseadas se recogieron y se añadieron a un embudo de decantación que contenía acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH ~6 con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (12 mg, 1 % en dos etapas). EM (EN)⁺m/e 443,0, 445,0 [M+H]⁺.

b) 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-cloro-6-fluorofenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un vial para microondas se añadieron 4-[4-bromo-2-cloro-6-fluorofenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,027 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano (0,04 mmol), carbonato de cesio (0,08 mmol), y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,0012 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y se suspendió en 1,4-dioxano (0,3 ml) y agua (0,15 ml). La mezcla se calentó durante 15 h a 100 °C. El análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado y la consumición del material de partida. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua + TFA a 0,1 %). Las fracciones deseadas se recogieron y se añadieron a un embudo de decantación que contenía acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH ~6 con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino y una mezcla de diastereómeros atropisoméricos prácticamente igual (7,0 mg, 54 %). EM (EN)⁺m/e 481,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 173

4-[4-(1-benzofuran-5-il)-3-hidroxifenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) 4-[4-bromo-3-hidroxifenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un matraz de fondo redondo, se disolvió 4-[4-bromo-3-(metiloxi)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,349 mmol) en diclorometano (3,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente tribromuro de boro (2,443 mmol) a la solución, que después se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h y el análisis por CLEM indicó la conversión completa en el producto deseado. La reacción se vertió en un embudo de decantación y se repartió con bicarbonato sódico ac. saturado. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color castaño (110 mg, 77 %). EM (EN)⁺ m/e 407,1, 408,9 [M+H]⁺.

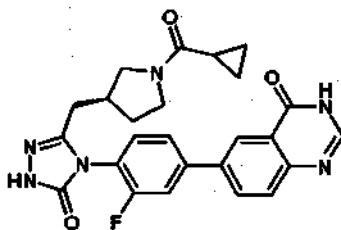
b) 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-3-hidroxifenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un vial para microondas se añadieron 4-[4-bromo-3-hidroxifenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,172 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano (0,26 mmol), Cs₂CO₃ (0,52 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,00735 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno, seguido de la adición de 1,4-dioxano (1 ml) y

agua (0,5 ml). La suspensión se calentó durante 16 h a 100 °C, momento en el que el análisis de CLEM indicó la formación del producto deseado y la consumición del material de partida. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-90 %/agua + 0,1 % de TFA). Las fracciones deseadas se recogieron y se añadieron a un embudo de decantación que contenía acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH ~6 con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 26 %). EM (EN)⁺ m/e 445,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 174

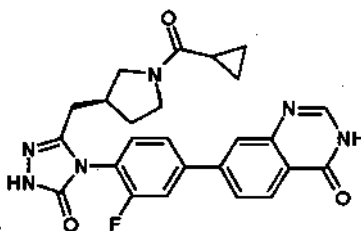
6-[4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-3-fluorofenil]-4(1H)-quinazolinona



a) Una solución de 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,238 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se trató con 6-bromo-4(1H)-quinazolinona (0,238 mmol), aducto de dicloro[[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (0,715 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se trató con *Si-Tiol* (Silicicle, 20 mg), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto de la HPLC se combinaron, se ajustaron a pH ~5 con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Después, el producto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (metano a 0-10 %/diclorometano). El producto resultante se suspendió en agua (0,5 ml) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (11 %). EM (EN)⁺ m/e 475,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 175

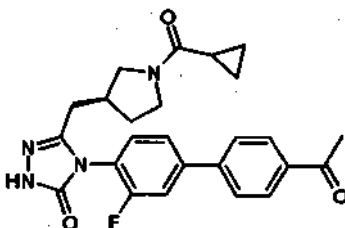
7-[4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-3-fluorofenil]-4(1H)-quinazolinona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 174a con 7-cloro-4(1H)-quinazolinona se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (15 %). EM (EN)⁺ m/e 475,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 176

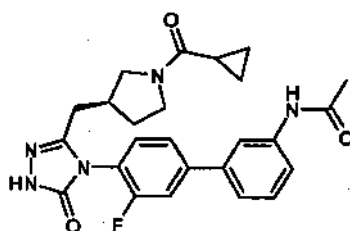
4-(4'-acetil-3-fluoro-4-bifenilil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 a) Una solución de 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,244 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se trató con ácido (4-acetilfenil)borónico (0,244 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (0,733 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se trató con *Si-Tio* (Silicicle, 20 mg), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto de la HPLC se combinaron, se ajustaron a pH ~5 con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado, y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (54 %). EM (EN)⁺m/e 449,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 177

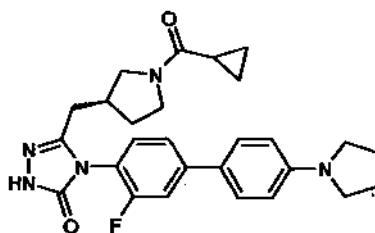
N-[4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-3-bifenilil]-acetamida



15 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 176a con ácido [3-(acetilamino)fenil]borónico (1,1 equiv.) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (54 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. Las fracciones de producto de la HPLC se combinaron, se ajustaron a pH ~5 con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. EM (EN)⁺m/e 464,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 178

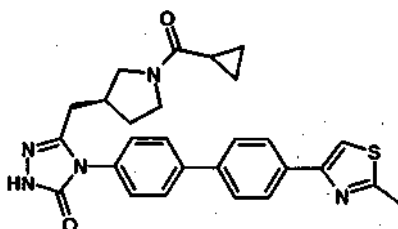
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3-fluoro-4-(1-pirrolidinil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



25 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 176a con 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidina (1,1 equiv.) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (60 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 35-65 %/agua p/ 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺m/e 476,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 179

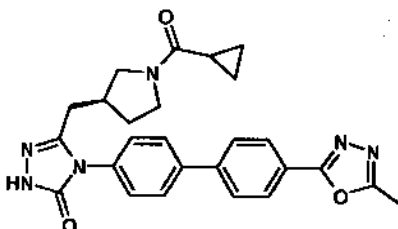
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 a) Una solución de 4-(4-bromofenil)-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,256 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se trató con 2-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,3-tiazol (0,281 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (0,767 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~4 usando HCl ac. 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se trató con *Si-Tiol* (Silicicle, 20 mg), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ 0,1 % TEA). Las fracciones de producto de la HPLC se combinaron, se ajustaron a pH ~5 con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Después, el producto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol a 3-10 %/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (40 %). EM (EN)⁺ m/e 486,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 180

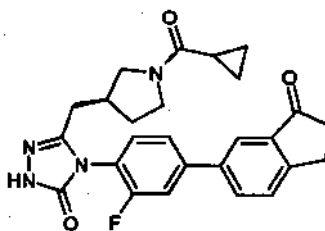
15 5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



20 a) El seguimiento del procedimiento descrito en el Ejemplo 179a con ácido [4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]borónico proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (60 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. Las fracciones de producto de la HPLC se combinaron, se ajustaron a pH ~5 con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. EM (EN)⁺ m/e 471,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 181

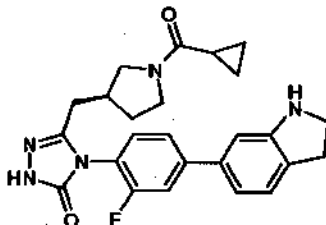
25 5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



30 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 174a con 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (21 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. Las fracciones de producto de la HPLC se combinaron, se ajustaron a pH ~5 con la adición de bicarbonato sódico ac. saturado y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. EM (EN)⁺ m/e 461,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 182

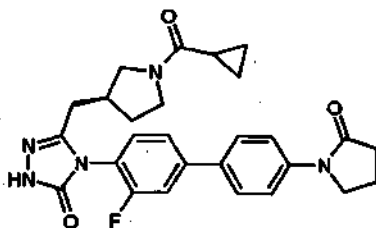
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-fluorofenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 174a con 6-bromo-2,3-dihidro-1H-indol se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (21 %). Se utilizaron HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 25-55 %/agua p/ 0,1 % de NH₄OH) y cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-10 %/diclorometano) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 448,1 [M-H]⁺.

Ejemplo 183

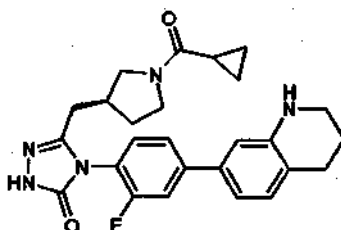
- 10 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3-fluoro-4'-(2-oxo-1-pirrolidinil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 174a con 1-(4-bromofenil)-2-pirrolidinona se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (13 %). Se utilizaron HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %), cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-10 %/diclorometano) y HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-40 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 490,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 184

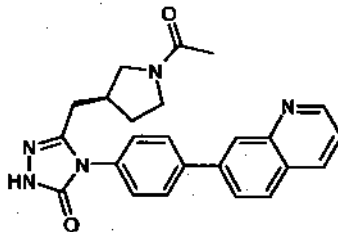
- 20 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 25 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 174a (excepto porque la mezcla de reacción acuosa se ajustó a pH ~6 después de tratamiento) con 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (sal de HCl) se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marfil (14 %). La cromatografía ultrarrápida (metanol a 0-10 %/diclorometano), HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) y HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 20-50 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) se utilizaron en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/c 462,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 185

5-[[{(3S)-1-acetil-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) hidrocloreuro de 4-(4-bromofenil)-5-[(3S)-3-pirrolidinilmetil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

- 5 En un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno, se agitó (3S)-3-[[4-(4-bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,54 mmol) en HCl 4 M en dioxano (40 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró por concentración al vacío para dar el compuesto del título en forma de la sal HCl (1,25 g, rendimiento del 96 %). EM (EN)⁺ m/e 322,9, 325,0 [M+H]⁺.

10 b) 5-[[{(3S)-1-acetil-3-pirrolidinil]metil]-4-(4-bromofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

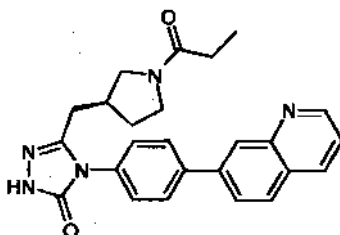
- En un vial con tapón de rosca de 4 ml se puso 4-(4-bromofenil)-5-[(3S)-3-pirrolidinilmetil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona hidrocloreuro (0,417 mmol) y 1 ml de diclorometano. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,374 mmol). Los contenidos del vial se agitaron durante 1 min. En un vial separado, se diluyó cloruro de acetilo (0,417 mmol) con 1 ml de diclorometano y se añadió gota a gota a la solución anterior mediante una pipeta. El vial se tapó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CLEM mostró que la reacción había avanzado únicamente al 70 % de finalización. Una solución de cloruro de acetilo (0,050 ml) en 1 ml de diclorometano se preparó y se añadieron 0,100 ml de esta solución a la reacción. Después de 1 h, la reacción había avanzado al 90 % de finalización según análisis de CLEM. Se añadieron 0,100 ml más de la solución de cloruro de acetilo en diclorometano se añadió a la reacción. Después de 1 h, el análisis de CLEM mostró que la reacción se había completado. La solución se lavó con NH₄Cl ac. saturado. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (metanol a 0-20 %:acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (77 mg, rendimiento del 50 %). EM (EN)⁺ m/e 365,0, 366,7 [M+H]⁺.

c) 5-[[{(3S)-1-acetil-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

- 25 Una solución de 5-[[{(3S)-1-acetil-3-pirrolidinil]metil]-4-(4-bromofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,211 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,216 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (20 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se neutralizó con la adición gota a gota de HCl ac. 6 N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) para purificar el compuesto del título (29 mg, 33 %). EM (EN)⁺ m/e 413,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 186

5-[[{(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 35 a) 4-(4-bromofenil)-5-[[{(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona
- En un vial con tapón de rosca de 4 ml se puso hidrocloreuro de 4-(4-bromofenil)-5-[(3S)-3-pirrolidinilmetil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,278 mmol). Se añadieron en el vial diclorometano (2 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,859 mmol). Los contenidos del vial se agitaron durante 1 min,

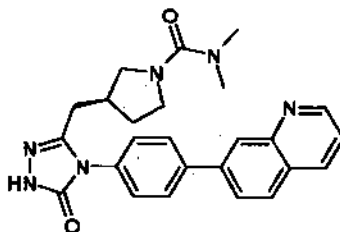
5 momento en el que se añadió cloruro de propanoilo (0,319 mmol). El vial se tapó y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. saturado (1 ml) y la solución se agitó vigorosamente durante 1 min. La separación de las dos fases sucedió al sedimentarse la solución. La fase orgánica se retiró, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Se utilizó cromatografía de gel de sílice (metanol a 0-10 %:acetato de etilo) para purificar el compuesto del título (65 mg, rendimiento del 61 %). EM (EN)⁺ m/e 379,1, 380,8 [M+H]⁺.

b) 5-[[[(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

10 Una solución de 4-(4-bromofenil)-5-[[[(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,171 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,176 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (15 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se neutralizó con la adición gota a gota de HCl ac. 6 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH_4OH) para purificar el compuesto del título (44 mg, 59 %). EM (EN)⁺ m/e 427,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 187

(3S)-N,N-dimetil-3-({5-oxo-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-1-pirrolidincarboxamida



a) (3S)-3-[[4-(4-bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N,N-dimetil-1-pirrolidincarboxamida

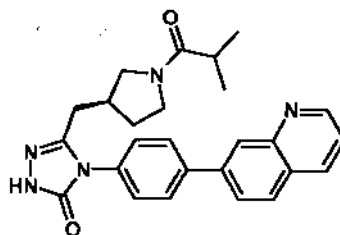
20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 186a con cloruro de N,N'-dimetilcarbamoilo (1 equiv.) se obtuvo el compuesto del título (100 %). No se realizó purificación en este material intermedio. EM (EN)⁺ m/e 393,8, 395,8 [M+H]⁺.

b) (3S)-N,N-dimetil-3-({5-oxo-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-1-pirrolidincarboxamida

25 Una solución de (3S)-3-[[4-(4-bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N,N-dimetil-1-pirrolidincarboxamida (0,342 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,353 mmol), aducto de dicloro[[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (25 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se neutralizó con la adición gota a gota de HCl ac. 6 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-65 %/agua + 0,1 % de NH_4OH) para purificar el compuesto del título (65 mg, 42 %). EM (EN)⁺ m/e 442,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 188

5-[[[(3S)-1-(2-metilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



35 a) 4-(4-bromofenil)-5-[[[(3S)-1-(2-metilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

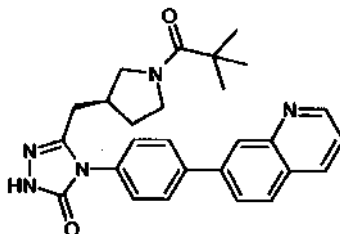
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 186a con cloruro de isobutirilo (1,07 equiv.) se obtuvo el compuesto del título (75 mg, 68 %). Se utilizó cromatografía de gel de sílice (metanol a 0-10 %:acetato de etilo) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 393,1, 395,0 [M+H]⁺.

b) 5-[[{(3S)-1-(2-metilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 186b con 4-(4-bromofenil)-5-[[{(3S)-1-(2-metilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona se obtuvo el compuesto del título (45 mg, 54 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 441,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 189

5-[[{(3S)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) 4-(4-bromofenil)-5-[[{(3S)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 186a con cloruro de trimetilacetilo (1,07 equiv.) se obtuvo el compuesto del título (113 mg, 59 %). cromatografía de gel de sílice (metanol a 0-10 %:acetato de etilo) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 393,1, 395,0 [M+H]⁺.

b) 5-[[{(3S)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

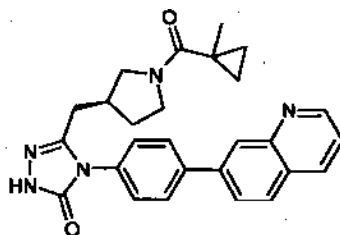
15 Una solución de 4-(4-bromofenil)-5-[[{(3S)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,277 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,294 mmol), aducto de dicloro[[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (20 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se neutralizó con la adición gota a gota de HCl ac. 6 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) y después HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se concentraron al vacío durante 30 min para retirar el acetonitrilo. La solución acuosa se neutralizó con la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (49 mg, rendimiento del 38 %). EM (EN)⁺ m/e 456,0 [M+H]⁺.

20

25

Ejemplo 190

5-[[{(3S)-1-[(1-metilciclopropil)carbonil]-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) 4-(4-bromofenil)-5-[[{(3S)-1-[(1-metilciclopropil)carbonil]-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

30 En un vial para microondas de 5 ml se puso hidrocloreto de 4-(4-bromofenil)-5-[[{(3S)-1-[(1-metilciclopropil)carbonil]-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,473 mmol), ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (0,499 mmol), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,200 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,208 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,431 mmol), y N,N-dimetilformamida (2 ml). El vial se tapó y los contenido se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. La purificación del material en bruto por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %), seguido de recogida y concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título (166 mg, 87 %). EM (EN)⁺ m/e 405,0, 407,1 [M+H]⁺.

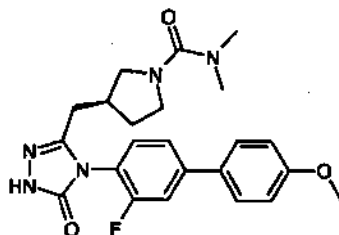
35

b) 5-(((3S)-1-((1-metilciclopropil)carbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 189b con 4-(4-bromofenil)-5-(((3S)-1-((1-metilciclopropil)carbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (166 mg) se obtuvo el compuesto del título (22 mg, 11 %). Se utilizaron dos purificaciones de HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-60 %/agua + 0,1 % de NH₄OH, seguido de acetonitrilo a 5-40 % p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺m/e 453,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 191

(3S)-3-((4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-N,N-dimetil-1-pirrolidincarboxamida



10

a) (3S)-3-((4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se puso (3S)-3-[2-(2-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)carbonil)hidrazino)-2-oxoetil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (4,35 mmol). Se añadieron al matraz K₂CO₃ (21,71 mmol), agua (100 ml) y 1-propanol (10,00 ml). La solución se agitó a la temperatura de reflujo (140 °C) durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para retirar un sólido indeterminado. El filtrado se concentró al vacío. Se añadió NaOH ac. 1 N (10 ml) al sólido de color blanco, seguido de la adición de Boc₂O (4,35 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se llevó a un pH = 7 con la adición de HCl ac. 1 N. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación de gel de sílice (diclorometano a 100 %, acetato de etilo a 0-100 % y metanol a 0-10 %:acetato de etilo) proporcionó el producto del título (790 mg, 39 %). EM (EN)⁺ m/e 442,0, 443,0 [M+H]⁺.

20

b) hidrocloreto de 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-((3S)-3-pirrolidinilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 185a con (3S)-3-((4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo se obtuvo el compuesto del título en forma de la sal HCl (846 mg, 100 %). EM (EN)⁺ m/e 340,8, 342,6 [M+H]⁺.

30

c) (3S)-3-((4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-N,N-dimetil-1-pirrolidincarboxamida

30 En un vial con tapón de rosca de 4 ml se puso hidrocloreto 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-((3S)-3-pirrolidinilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,265 mmol), poliestireno-DIEA (216 mg, cargando a 3,68 mmol/g, 0,794 mmol) y 2 ml de diclorometano. Los contenidos se removieron ligeramente. En un vial separado, se recogió cloruro de N,N-dimetilaminocarbamoilo (0,265 mmol) en 1 ml de diclorometano y se añadió gota a gota al material de partida mediante una pipeta. El vial se tapó y la solución se agitó ligeramente a temperatura ambiente durante una noche. La reacción sólo había avanzado un 50 % según análisis de CLEM. Se añadió otro equivalente de cloruro de N,N-dimetilaminocarbamoilo (0,265 mmol) a la reacción. Después de 8 h a temperatura ambiente, se añadió otro equivalente de cloruro de N,N-dimetilaminocarbamoilo (0,265 mmol), así como N,N-disopropiletilamina (0,100 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se volvió transparente. La solución se filtró para retirar el poliestireno-DIEA y después se concentró al vacío. Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ 0,1 % TFA/agua p/ 0,1 % de TLA) en la purificación del compuesto del título (60 mg, 55 %). EM (EN)⁺m/e 412,3, 414,1 [M+H]⁺.

35

40 d) (3S)-3-((4-[3-fluoro-4-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-N,N-dimetil-1-pirrolidincarboxamida

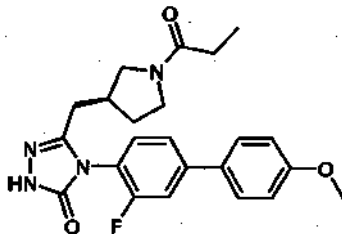
45 Una solución de (3S)-3-((4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-N,N-dimetil-1-pirrolidincarboxamida (0,146 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con ácido 4-metoxifenilborónico (0,165 mmol), aducto de dicloro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 110 °C durante 2 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente. La fase de dioxano se separó de la fase acuosa y se retiró mediante una pipeta y se pasó a través de un lecho de Celite y sulfato sódico. El lecho se lavó con dioxano (4 ml). Todos los filtrados de dioxano se filtraron combinaron y se concentraron al vacío. Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua +

45

0,1 % de NH₄OH) en la purificación del compuesto del título (26 mg, 39 %). EM (EN)⁺ m/e 440,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 192

4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-[[3-(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 a) 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[3-(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

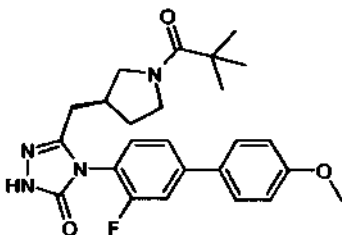
En un vial con tapón de rosca de 4 ml se puso hidrocloreuro de 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[3-(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,318 mmol). En el vial, se añadieron sucesivamente diclorometano (3 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (0,916 mmol) y cloruro de propanoilo (0,319 mmol). El vial se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se concentraron al vacío durante 1 h para retirar el acetonitrilo. La solución acuosa se neutralizó con la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (100 mg, rendimiento del 79 %). EM (EN)⁺ m/e 397,0, 399,1 [M+H]⁺.

15 b) 4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-[[3-(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Si siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 191d con 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[3-(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,252 mmol) se obtuvo el compuesto del título (61 mg, 57 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 425,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 193

5-[[3-(3S)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



25 a) (3S)-3-([4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Si siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 191d con (3S)-3-([4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (400 mg) se obtuvo el compuesto del título (310 mg, 70 %). Se utilizó cromatografía de gel de sílice (metanol a 0-20 %:acetato de etilo) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 469,1 [M+H]⁺.

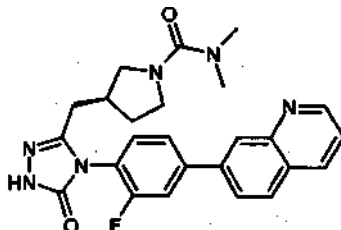
30 b) 5-[[3-(3S)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un vial con tapón de rosca de 8 ml se puso (3S)-3-([4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,162 mmol). A este vial se le añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml). La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró al vacío. Se añadieron en el vial diclorometano (1 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,573 mmol). En un vial separado, se recogió cloruro de trimetilacetilo (0,163 mmol) en 1 ml de diclorometano y se añadió gota a gota al material de partida mediante una pipeta. El vial se tapó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió diclorometano (2 ml) al vial, seguido de la adición de NH₄Cl ac. saturado. El vial se tapó y se agitó ligeramente durante 1 min. La fase orgánica

se separó, se filtró a través de un lecho de sulfato sódico y se concentró al vacío. Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-80 %/agua + 0,1 % de NH_4OH) en la purificación el compuesto del título (37 mg, 50 %). EM (EN)⁺ m/e 453,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 194

- 5 (3S)-3-({4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-N,N-dimetil-1-pirrolidincarboxamida



a) (3S)-3-({4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

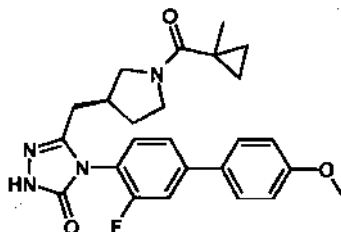
- 10 Una solución de (3S)-3-({4-[4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,770 mmol) en dioxano (6 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,770 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (50 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (3 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 110 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y la fase de dioxano se separó de la fase acuosa. La fase de dioxano se retiró mediante una pipeta y se pasó a través de un lecho de Celite y sulfato sódico. El lecho se lavó con dioxano (6 ml). Todos los filtrados de dioxano se filtraron combinaron y se concentraron al vacío. Se utilizó cromatografía de gel de sílice (metanol a 0-20 %:acetato de etilo) en la purificación del compuesto del título (250 mg, 65 %). EM (EN)⁺ m/e 490,2 [M+H]⁺.

- 20 b) (3S)-3-({4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-N,N-dimetil-1-pirrolidincarboxamida

- En un vial con tapón de rosca de 8 ml se puso (3S)-3-({4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,161 mmol). En el vial se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró al vacío. En el vial se añadieron diclorometano (1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,573 mmol). En un vial separado, se disolvió cloruro de N,N-dimetilaminocarbanoilo (0,161 mmol) en 1 ml de diclorometano y se añadió gota a gota al material de partida mediante una pipeta. El vial se tapó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 2 ml más de diclorometano al vial, seguido de la adición de NH_4Cl ac. saturado (2 ml). El vial se tapó y se agitó ligeramente durante 1 min. La fase orgánica se separó, se filtró a través de un lecho de sulfato sódico y se concentró al vacío. Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-65 %/agua + 0,1 % de NH_4OH) en la purificación del compuesto del título (44 mg, 59 %). EM (EN)⁺ m/e 461,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 195

4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-(((3S)-1-[(1-metilciclopropil)carbonil]-3-pirrolidinil}metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 35 a) 4-[4-bromo-2-fluorofenil]-5-(((3S)-1-[(1-metilciclopropil)carbonil]-3-pirrolidinil}metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

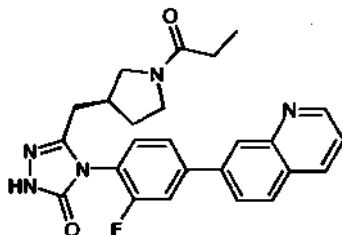
- Si siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 190a con hidrocloreto de 4-[4-bromo-2-fluorofenil]-5-(((3S)-1-[(1-metilciclopropil)carbonil]-3-pirrolidinil}metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,252 mmol) se obtuvo el compuesto del título (40 mg, 37 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %/TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 423,0, 425,0 [M+H]⁺.

b) 4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-(((3S)-1-[(1-metilciclopropil)carbonil]-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 191d con 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-(((3S)-1-[(1-metilciclopropil)carbonil]-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (40 mg) se obtuvo el compuesto del título (16 mg, 37 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-75 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 451,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 196

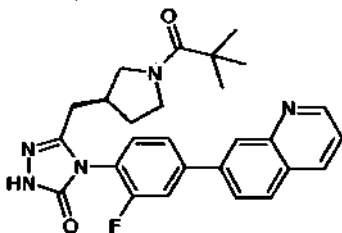
4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-(((3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



10 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 194b con cloruro de propanoilo (163 mmol) se obtuvo el compuesto del título (35 mg, 48 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 446,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 197

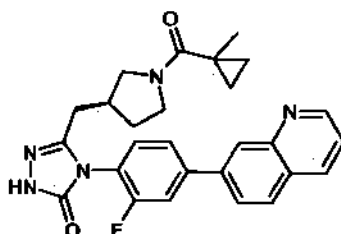
5-(((3S)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



15 a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 194b con cloruro de trimetilacetilo (187 mmol) se obtuvo el compuesto del título (40 mg, 45 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 474,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 198

20 4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-(((3S)-1-[(1-metilciclopropil)carbonil]-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



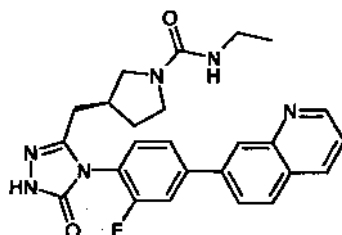
25 a) En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso (3S)-3-({4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,082 mmol). Se añadió HCl 4 N en dioxano (1,0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró al vacío. El sólido se recogió en *N,N*-dimetilformamida (1 ml). En el matraz se añadió ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (0,100 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,196 mmol), hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,183 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,286 mmol). El matraz se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación of el material en bruto se realizó inyectando la solución directamente e una HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-35 %p/ TFA a 0,1 %/agua p/ TFA a 0,1 %). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío. El

30

material recuperado se recogió en 1 ml de diclorometano y 1 ml de acetonitrilo. Un tubo de 6 ml empaquetado con PL-HCO₃ (resina macroporosa de extracción de fase sólida Stratospheres para retirada de ácidos, Varian Industries) se pretrató con 2 ml de diclorometano. La solución de producto se añadió a la parte superior de la resina mediante una pipeta y se dejó pasar libremente a través de la columna por gravedad. La columna se aclaró con diclorometano (2 ml) y acetonitrilo (2 ml). El filtrado recuperado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 59 %). EM (EN)⁺ m/e 472,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 199

(3S)-N-etil-3-({4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il} metil)-1-pirrolidincarboxamida



10 a) (3S)-3-{{4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil}-N-etil-1-pirrolidincarboxamida

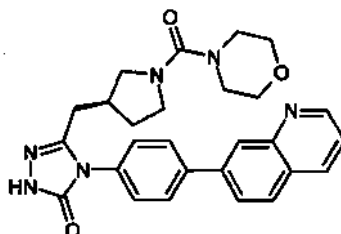
En un vial de 4 ml se puso hidrocloreuro de 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[(3S)-3-pirrolidinilmetil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,212 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron sucesivamente trietilamina (0,717 mmol) e isocianato de etilo (0,253 mmol). El vial se tapó y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se vertió en una solución de 10 ml de 1:1 de diclorometano:agua. La solución se agitó y se dejó sedimentar. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. No se realizó ninguna purificación adicional en el compuesto del título (74 mg, 68 %). EM (EN)⁺ m/e 412,2, 414,1 [M+H]⁺.

b) (3S)-N-etil-3-({4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il} metil)-1-pirrolidincarboxamida

Una solución de (3S)-3-{{4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil}-N-etil-1-pirrolidincarboxamida (0,179 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,180 mmol), aducto de dicloro[[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (15 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 110 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y la fase de dioxano se separó de la fase acuosa. La fase de dioxano se retiró mediante una pipeta y se pasó a través de un lecho de Celite y sulfato sódico. El lecho se lavó con dioxano (2 ml). Todos los filtrados de dioxano se filtraron, se combinaron y se concentraron al vacío. Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación del compuesto del título (29 mg, 35 %). EM (EN)⁺ m/e 461,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 200

5-{{(3S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-3-pirrolidinil}metil}-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



30 a) (3S)-3-{{5-oxo-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una solución de (3S)-3-{{4-(4-bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,181 mmol) en dioxano (6 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (1,215 mmol), aducto de dicloro[[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (50 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (3 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 110 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y la fase de dioxano se separó de la fase acuosa. La fase de dioxano se retiró mediante una pipeta y se pasó a través de un lecho de Celite y sulfato sódico. El lecho se lavó con dioxano (6 ml). Todos los filtrados de dioxano se filtraron combinaron y se concentraron al vacío. Se utilizó cromatografía de gel de sílice (metanol a 0-20 %:acetato de etilo) en la purificación del compuesto del título (386 mg, 69 %). EM (EN)⁺ m/e 472,2 [M+H]⁺.

b) hidrocloreto de 5-[(3S)-3-pirrolidinilmetil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

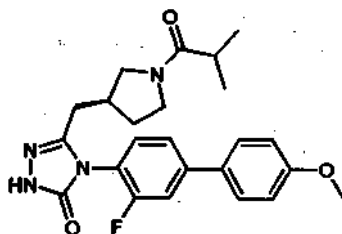
En un vial de 8 ml se puso (3S)-3-((5-oxo-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,382 mmol). Se añadió HCl 4 N en dioxano (2,0 ml). El vial se tapó y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal HCl (150 mg, 96 %). No se realizó ninguna purificación adicional en este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 372,2 [M+H]⁺.

c) 5-[(3S)-1-(4-moifolinilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un vial de 4 ml se puso hidrocloreto de 5-[(3S)-3-pirrolidinilmetil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,147 mmol). Se añadieron sucesivamente diclorometano (2 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (0,458 mmol) y cloruro de 4-morfolinacarbonilo (0,157 mmol). El vial se tapó y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se concentró al vacío. Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación del compuesto del título (23 mg, 31 %). EM (EN)⁺ m/e 485,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 201

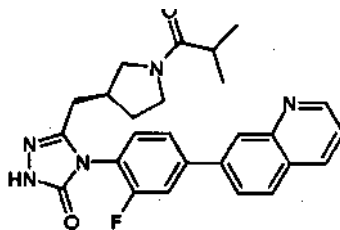
4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-[(3S)-1-(2-metilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso (3S)-3-((4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,342 mmol). Se añadió en el matraz HCl 4 N en dioxano (2 ml). El matraz se tapó y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró al vacío. Se añadieron sucesivamente al matraz, diclorometano (3 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,200 ml). El matraz se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. En un vial separado, se recogió cloruro de isobutirilo (0,348 mmol) con diclorometano (2 ml) y se añadió gota a gota mediante una pipeta a la solución fría. La reacción se agitó durante 2 h mientras el baño de hielo se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con NH₄Cl ac. saturado. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación del compuesto del título (65 mg, 43 %). EM (EN)⁺ m/e 439,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 202

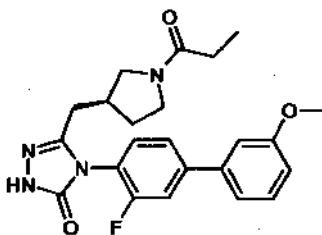
4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-[(3S)-1-(2-metilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 201a con (3S)-3-((4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,143 mmol) el compuesto del título (18 mg, 27 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 460,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 203

4-[3-fluoro-3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-([(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 a) (3S)-3-([4-[3-fluoro-3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

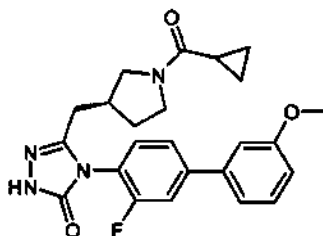
Una solución de (3S)-3-([4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,499 mmol) en dioxano (3 ml) se trató con éster pinacol del ácido 3-metoxifenilborónico (0,513 mmol), aducto de dicloro[[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (30 mg) y carbonato potásico ac. 2 M (1,5 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó a 110 °C durante 2 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y la fase de dioxano se separó de la fase acuosa. La fase de dioxano se retiró mediante una pipeta y se pasó a través de un lecho de Celite y sulfato sódico. El lecho se lavó con dioxano (10 ml). Todos los filtrados de dioxano se filtraron combinaron y se concentraron al vacío. Se utilizó cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo a 100 %) en la purificación del compuesto del título (212 mg, 88 %). EM (EN)⁺ m/e 469,3 [M+H]⁺.

15 b) 4-[3-fluoro-3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-([(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un vial con tapón de rosca de 4 ml se puso (3S)-3-([4-[3-fluoro-3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,226 mmol). En el vial se añadió HCl 4 N en dioxano (2,0 ml). El vial se tapó y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró al vacío. En el vial se pusieron diclorometano (1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,14 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo. En un vial separado, se recogió cloruro de propanoilo (0,217 mmol) en diclorometano (1 ml) y después se añadieron 0,5 ml de esta solución a la reacción fría. El vial se tapó y se agitó durante 1 h, dejando que el baño de hielo se calentara lentamente a temperatura ambiente. Puesto que se determinó que la reacción no se había completado, se añadieron 0,10 ml más de solución de cloruro de propanoilo en diclorometano a la reacción. Después de 1 h, la reacción se había completado. Se añadieron diclorometano (1 ml) y NH₄Cl ac. saturado a la reacción. El vial se agitó ligeramente y se dejó que las fases líquidas se separaran. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación del compuesto del título (21 mg, 21 %). EM (EN)⁺ m/e 424,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 204

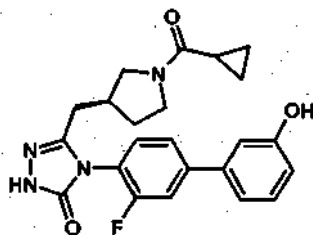
5-([(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil)-4-[3-fluoro-3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



30 a) Siguiendo el procedimiento descrito en 203b con cloruro de ciclopropancarbonilo (0,218 mmol) se obtuvo el compuesto del título (24 mg, 24 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 437,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 205

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3-fluoro-3'-hidroxi-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 a) (3S)-3-[[4-(3-fluoro-3'-hidroxi-4-bifenilil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

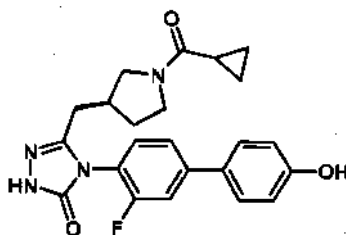
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 203a con ácido 3-hidroxifenilborónico (0,290 mmol) se obtuvo el compuesto del título (121 mg, 117 %). Se utilizó cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo a 100 %) en la purificación de este compuesto. Aunque el peso del material recuperado excedió el rendimiento teórico, no se realizó purificación adicional. EM (EN)⁺ m/e 455,4 [M+H]⁺.

10 b) 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3-fluoro-3'-hidroxi-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

En un vial con tapón de rosca de 4 ml se puso (3S)-3-[[4-(3-fluoro-3'-hidroxi-4-bifenilil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (121 mg, 0,266 mmol). En el vial se añadió HCl 4 N en dioxano (2,0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. En el matraz se añadieron diclorometano (2 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml). El vial se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. En un vial separado se recogió cloruro de ciclopropancarbonilo (0,025 ml) en diclorometano (1 ml). Esta mezcla se añadió gota a gota a la reacción enfriada mediante una pipeta. El vial se tapó y la reacción se agitó durante 2 h mientras el baño de hielo se calentaba lentamente a temperatura ambiente. En el vial se añadió NH₄Cl ac. saturado (0,5 ml). La solución se agitó durante 5 min y después las fases se sedimentaron y separaron. La fase orgánica se retiró y se pasó a través de un lecho de sulfato sódico. El filtrado se concentró al vacío. Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación del compuesto del título (16 mg, 14 %). EM (EN)⁺ m/e 422,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 206

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3-fluoro-4'-hidroxi-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



25 a) (3S)-3-[[4-(3-fluoro-4'-hidroxi-4-bifenilil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 203a con ácido 4-hidroxifenilborónico (0,508 mmol) se obtuvo el compuesto del título. Se utilizó cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo a 100 %) en la purificación de este compuesto (56 mg, 17 %). EM (EN)⁺ m/e 455,2 [M+H]⁺.

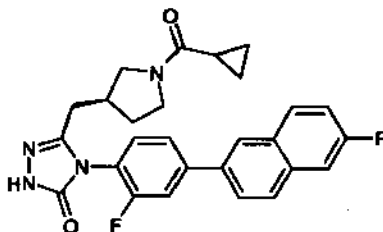
30 b) 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3-fluoro-4'-hidroxi-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 205b con (3S)-3-[[4-(3-fluoro-4'-hidroxi-4-bifenilil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,123 mmol) se obtuvo el compuesto del título (36 mg, 31 %). Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 10-70 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación de este compuesto. EM (EN)⁺ m/e 423,0 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 207

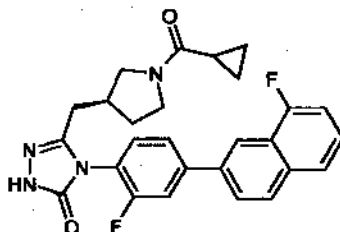
5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 a) En un vial para microondas de 5 ml se puso 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,244 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,244 mmol), acetato potásico (0,977 mmol), aducto de dicloro [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,024 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml). El vial se tapó y los contenidos se purgaron con nitrógeno. La solución se agitó a 100 °C durante 16 h. El análisis de CLEM mostro la presencia de intermedio de éster borónico (también se observó escisión de éster borónico en ácido en la CLEM) así como una pequeña cantidad de material de partida de bromuro. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. En el vial se añadió 2-bromo-6-fluoronaftaleno (0,244 mmol) y carbonato potásico ac. 2 M (1 ml). El vial se tapó, se purgó con nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, mediante lo cual la fase de dioxano se separó de la fase acuosa. La fase acuosa se retiró mediante una pipeta y se pasó a través de un lecho de Celite y sulfato sódico. El lecho se lavó con dioxano (2 ml). Todos los filtrados de dioxano se filtraron combinaron y se concentraron al vacío. Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 30-80 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación del compuesto del título (21 mg, 17 %). EM (EN)⁺m/e 475,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 208

5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 20 a) En un vial para microondas de 5 ml se puso 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0,244 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,024 mmol). Se añadió una solución de 2-(8-fluoro-2-naftalenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,294 mmol; *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 316-320) en 1,4-dioxano (2 ml). Por último en el vial se añadió carbonato potásico ac. 2 M (1,00 ml). El vial se tapó, los contenidos se purgaron con nitrógeno y la solución se agitó a 100 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, mediante lo cual la fase de dioxano se separó de la fase acuosa. La fase de dioxano se retiró mediante una pipeta y se pasó a través de un lecho de Celite y sulfato sódico. El lecho se lavó con dioxano (4 ml) y los filtrados de dioxano se combinaron y se concentraron al vacío. Se utilizó HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 20-80 %/agua + 0,1 % de NH₄OH) en la purificación del compuesto del título (64 mg, 55 %). EM (EN)⁺ m/e 475,1 [M+H]⁺.

Ensayos Biológicos**Ensayo FAS**

La actividad FAS se midió mediante uno de los dos análisis indicados a continuación.

Ensayo n° 1:

- 35 La inhibición de la actividad de FAS puede medirse basándose en la detección del sustrato NADPH residual después de desactivar el ensayo FAS. Este ensayo se procesa como un ensayo de punto final de 10 µl en un formato de 384 pocillos, en el que la reacción contiene malonil-CoA 20 µM, acetil-CoA 2 µM, NADPH 30 µM y FAS 40 nM en fosfato sódico 50 mM, pH 7,0. Este ensayo se procesa dispensando secuencialmente 5 µl de una solución de malonil-CoA, después la solución enzimática (que contiene la acetil-CoA y NADPH) en una placa de ensayo negra de bajo volumen (Greiner 784076) a la que previamente se han añadido soluciones del compuesto 100 nl en DMSO. La reacción se

incuba a temperatura ambiente durante 60 minutos, después se desactiva con 5 μ l de una solución reveladora compuesta por resazurina 90 μ M, diaforasa 0,3 UI/ml en fosfato sódico 50 mM, pH 7,0. La reacción revelada se lee en un lector de placa Analyst o Acquest (o equivalente) de Molecular Devices usando un filtro de longitud de onda de excitación de 530 nm, un filtro de emisión de 580 nm y un filtro dicróico de 561 nm. Los compuestos de ensayo se preparan en DMSO puro a una concentración de 10 mM. Para las curvas de inhibición, los compuestos se diluyen utilizando una dilución en serie de factor tres y se ensayan a 11 concentraciones (por ejemplo, 25 μ M-0,42 nM). Las curvas se analizan usando ActivityBase y Xlfit y los resultados se expresan como valores de pCI50.

Ensayo nº 2:

La inhibición de FAS también puede cuantificarse basándose en la detección de los productos CoA con un colorante de coumarina tio-reactivo. Este ensayo se procesa como un ensayo de punto final de 10 μ l en un formato de 384 pocillos, en el que la reacción contiene malonil-CoA 20 μ M, acetil-CoA 20 μ M, NADPH 40 μ M y FAS 2 nM en fosfato sódico 50 mM, pH 7,0 y Tween-20 al 0,04 %.

El ensayo se procesa añadiendo solución enzimática 5 μ l a una placa de ensayo negra de bajo volumen (Greiner 784076) a la que previamente se han añadido soluciones del compuesto 100 nl en DMSO. Después de 30 minutos, se añaden 5 μ l de sustrato y la reacción se incuba a temperatura ambiente durante 60 minutos más. Después la reacción se desactiva con 10 μ l de HCL de guanidina 6M que contiene CPM (7-dietilamino-3-(4'-maleimidilfenil)-4-metilcoumarina 50 μ M (CPM; colorante tiorreactivo) , y se incuba durante 30 minutos. La placa se lee en un lector de placa Envision (PerkinElmer) o equivalente utilizando un filtro de longitud de onda de excitación de 380 nm y un filtro de emisión de 486 nm. El ajuste de los datos y las preparaciones de los compuestos se realizan como se ha descrito anteriormente.

Datos biológicos

Los compuestos ilustrados de la presente invención se ensayaron de acuerdo con los ensayos anteriores y se encontró que eran inhibidores de FAS. Los valores de CI₅₀ variaban de aproximadamente 1 a aproximadamente 2000 nM; los valores de CI₅₀ de los compuestos preferidos variaban de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 nM. Los compuestos descritos a continuación se ensayaron generalmente de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria. El valor de CI₅₀ de cada compuesto se publicó en al menos en un experimento o el promedio de experimentos múltiples.

Ejemplo 1: 10 nM.

Ejemplo 4: 126 nM.

Ejemplo 7: 20 nM.

Ejemplo 14: 6 nM.

Ejemplo 23: 13 nM.

Ejemplo 38: 158 nM.

Ejemplo 42: 5 nM.

Ejemplo 67: 16 nM

Ejemplo 95: 200 nM

Ejemplo 116: 40 nM

Ejemplo 132: 3 nM

Ejemplo 158: 398 nM

40 Ensayo de lipogénesis

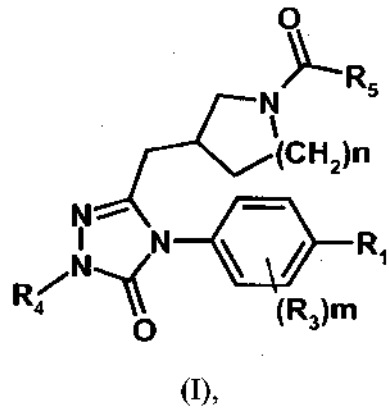
Preadipocitos humanos primarios cultivados (Zen-Bio, Cat nº ASC062801) a confluencia (3x10⁴ células/pocillo) se sembraron hasta la confluencia en placas de 96 pocillos (Costar, Cat nº 3598) revestidas con gelatina al 0,2 % (Sigma, Cat nº G-6650) en medio DMEM/F12 (InvitroGen Cat nº 11330-032) complementado con suero bovino fetal termoinactivado al 10 % (InvitroGen, Cat nº 16000-044). Al día siguiente (día 1) la diferenciación celular se indujo reemplazando el medio de cultivo con el medio de diferenciación compuesto de medio DMEM/F12 complementado con suero bovino fetal termoinactivado al 10 %, 3-isobutil-1-metilxantina 200 μ M (Sigma, Cat nº I-5879), dexametasona 20 nM (Sigma, Cat nº D-8893), GW1929 20 nM (Sigma, Cat nº G5668) e insulina 20 nM (InvitroGen, Cat nº 03-0110SA). El día 7, el medio de diferenciación se reemplazó por el medio de realimentación preparado con DMEM/F12 complementado con suero termoinactivado al 10 % e insulina 20 nM. La concentración apropiada de los compuestos ensayados y controles se añadió en este medio en ese momento. El día 12, la cantidad relativa de triglicérido celular se calculó usando un kit Trinder kit (Sigma, Cat nº TR0100). El medio de retroalimentación se aspiró

5 y las células se lavaron con PBS (InvitroGen, Cat nº 14190-144) y el ensayo se realizó de acuerdo con el protocolo del fabricante del kit. En resumen, las soluciones A y B reconstituidas se mezclaron con digitonina al 0,01 % (Sigma, Cat nº D-5628) antes de realizar el ensayo y añadir sobre las células; las placas se incubaron a 37 °C durante uno hora. La absorbancia se leyó a 540 nm. Los datos se normalizaron primero usando la siguiente ecuación: $100 * ((\text{UNK} - \text{Control 1}) / (\text{Control 2} - \text{Control 1}))$ donde Control 1 es la media consistente del control de respuesta al 0 % y Control 2 es la media consistente del control de respuesta al 100 %. Cuando se ensayan diluciones de compuestos múltiples, el valor pXC50 se calcula a partir de curvas utilizando el ajuste de curva de 4 parámetros con la siguiente ecuación: $y = (a-d)/(1+(s/c)^b) + d$ y con algoritmos IRLS (Mínimos Cuadrados Iterativamente Reponderados) para pesar valores atípicos (Mosteller, F. & Tukey J.W. (1977) Data Analysis and Regression, págs. 353-365, Addison-Wesley).

10

REIVINDICACIONES

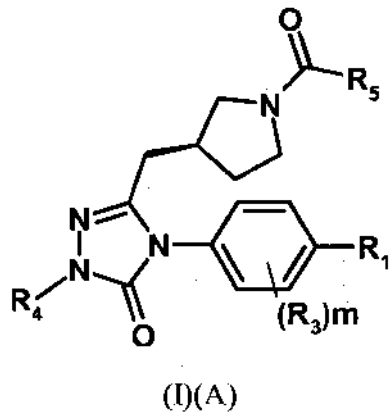
1. Un compuesto de Fórmula (I),



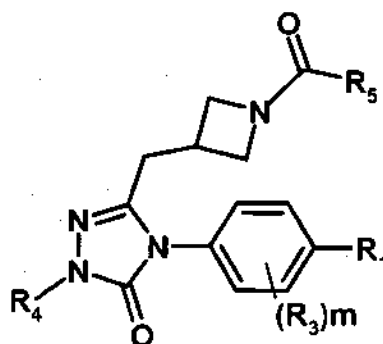
en donde,

- 5 R_1 es un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros que puede estar sustituido o sin sustituir, en el que sustituyentes adyacentes pueden formar juntos un anillo adicional opcionalmente sustituido de cinco o seis miembros que contiene 0-3 heteroátomos y de 0 a 2 dobles enlaces;
 cada R_3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxilo y alcoxi;
 R_4 es H o alquilo C_{1-6} ;
- 10 R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , -Oalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , amino y alquilamino;
 m es 0-3,
 n es 0-1;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 2. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se representa por la Fórmula (I)(A):



3. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto se representa por la Fórmula (I)(B):



(I)(B)

- 5 4. Un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_1 es un anillo arilo sustituido o sin sustituir de 6 miembros, en el que sustituyentes adyacentes pueden formar juntos un anillo adicional opcionalmente sustituido de cinco o seis miembros que contiene 0-3 heteroátomos y de 0 a 2 dobles enlaces.
- 10 5. Un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_1 es un anillo heteroarilo sustituido o sin sustituir de 6 miembros, en el que sustituyentes adyacentes pueden formar juntos un anillo adicional opcionalmente sustituido de cinco o seis miembros que contiene 0-3 heteroátomos y de 0 a 2 dobles enlaces.
- 15 6. Un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_1 es una piridina o pirimidina sustituida o sin sustituir, en el que sustituyentes adyacentes pueden formar juntos un anillo adicional opcionalmente sustituido de cinco o seis miembros que contiene 0-3 heteroátomos y de 0 a 2 dobles enlaces.
- 20 7. Un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_1 es un anillo bicíclico opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en: benzoimidazol, indol, benzofurano, dihidrobenzofurano, dihidroindol, imidazopiridina, quinolina, azaindol, isoquinolina, isoquinolona, quinazolina, naftaleno, dihidroindeno, indeno e indazol.
8. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_1 es un anillo bicíclico opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en: quinolina, isoquinolina, isoquinolona y quinazolina.
9. Un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_3 es flúor, cloro, hidroxilo, metoxi o metilo; y m es 0-1.
- 25 10. Un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_5 es ciclopropilo, etilo, metilo o isopropilo.
11. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_5 es ciclopropilo.
- 30 12. Un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_4 es H.
13. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1 seleccionado entre:
- 35 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona];
 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona];
 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona];
 4-(3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-4-bifenilcarbonitrilo];
 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona];
 5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-(4-imidazo[1,2- α]piridin-7-ilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona];
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona];
 40 ácido (4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-3-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético);
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[[(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-2-(1-metiletil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-

- triazol-3-ona;
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2-[2-(metiloxi)etil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 (4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-3-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetato de metilo;
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2-(2-hidroxi)etil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-4-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-[4-(1-benzofuran-6-il)fenil]-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 N-[4'-(3-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-bifenilil]-N,N-dimetilsulfamida;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(3-metil-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(4-imidazo[1,5- α]piridin-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 2-(4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-3-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida;
 (4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-3-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetoni-trilo;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1-metil-1H-benzoimidazol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 2-(2-amino)etil]-4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(3-metil-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2-metil-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2-metil-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2-(2-hidroxi-2-metil)propil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-fluorofenil]-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-metil-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(4'-fluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(6-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indazol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(dimetilamino)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-metilfenil]-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-5-il)-2-metilfenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-6-il)-2-metilfenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(4'-fluoro-3-metil-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3S]-1-(2-metilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[3S]-1-(2-metilpropanoil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-(4-amino-4-bifenilil)-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-[4-(6-amino-3-piridinil)fenil]-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3,3'-difluoro-4'-metil-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-(3'-cloro-3-fluoro-4'-metil-4-bifenilil)-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2,6-difluorofenil]-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2,6-difluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-(3-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3',5'-difluoro-3-metil-4-bifenilcarbonitrilo;

- 5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2,6-difluoro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3,5-difluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5 4-(4'-cloro-2',3,5-trifluoro-4-bifenilil)-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-(4-cloro-3,5-difluoro-4-bifenilil)-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-[4-(1-benzofuran-5-il)-3-(metiloxi)fenil]-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
10 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-idrossifenil]-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
15 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2,5-difluorofenil]-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2,5-difluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-(3-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-2',5'-difluoro-3-metil-4-bifenilcarbonitrilo;
20 5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2,5-difluoro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2,3-difluorofenil]-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
25 5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2,3-difluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[(1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidilil]metil]-4-[4-(1H-indazol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[(1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidilil]metil]-4-[4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[(1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidilil]metil]-4-[4-(6-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
30 5-[(1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidilil]metil]-4-[4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[(1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidilil]metil]-4-[4'-(dimetilamino)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[(1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidilil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[(1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidilil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-(3-[(1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidilil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-4-bifenilcarbonitrilo;
35 5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(fenilcarbonil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3-fluoro-3'-(fenilcarbonil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-[2-cloro-4-(1H-indol-5-il)fenil]-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-[2-cloro-4-(1H-indazol-5-il)fenil]-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
40 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-clorofenil]-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-[2-cloro-4-(1H-indol-6-il)fenil]-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-fluoro-3-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-5-il)-2-(metiloxi)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
45 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-(metiloxi)fenil]-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indol-6-il)-2-(metiloxi)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4'-3-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-(metiloxi)-4-bifenilcarbonitrilo;
50 5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-fluoro-1-benzofuran-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-[4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)fenil]-5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
55 5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1H-indazol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(6-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[4-(3-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
60 5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1H-indazol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
7-[4-(3-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-1(2H)-isoquinolinona;
5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-fluorofenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
65 5-[(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-fluorofenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

- 4-[4-(1,3-benzotiazol-5-il)fenil]-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(dimetilamirio)metil]-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3'-fluoro-4-biphenytil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(dimetilamino)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(hidroximetil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(hidroximetil)-4-, bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-[4-(1,3-benzoxazol-5-il)fenil]-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(1H-pirazol-1-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(1H-pirazol-5-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-[4-(1,3-benzotiazol-5-il)-2-fluorofenil]-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2-naftalenil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(1H-pirazol-1-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(1H-pirazol-5-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-[4-(1,3-benzotiazol-6-il)fenil]-5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3'-(dimetilamino)metil]-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3,4'-difluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4'-(3-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-4-bifenilcarbonitrilo;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(dimetilamino)-3-fluoro-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4'-(3-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3,3-difluoro-4-bifenilcarbonitrilo;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3-fluoro-4'-(1H-pirazol-1-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(5-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-(3-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-3-metil-4-bifenilcarbonitrilo;
4'-(3-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-3-(metiloxi)-4-bifenilcarbonitrilo;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(6-quinoxalinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1-metil-1*H*-indol-6-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(6-quinazolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(2-metil-6-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(1-naftalenil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(1,1':4',1"-terfenil-4-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(3-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3,3'-difluoro-4'-(1H-pirazol-1-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4'-(3-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-2,3'-difluoro-4-bifenilcarbonitrilo;
4-(3-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-fluoro-2-metil-4-bifenilcarbonitrilo;
3-cloro-4-(3-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-4-bifenilcarbonitrilo;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(6-hidroxi-2-naftalenil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(6-isoquinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(7-isoquinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(2-metil-7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(dimetilamino)-3-fluoro-3'-metil-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(3-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(3',4'-dicloro-3-fluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[3S]-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(dimetilamino)-3-fluoro-2'-metil-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

- 4-(4'-cloro-3,3'-difluoro-4-bifenilil)-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-(4'-cloro-3-fluoro-3'-metil-4-bifenilil)-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5 4-[4'-cloro-3-fluoro-3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(2',4'-dicloro-3-fluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-(4'-cloro-2',3-difluoro-4-bifenilil)-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
10 4-(4'-cloro-3-fluoro-2'-metil-4-bifenilil)-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(7-quinazolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-(4'-cloro-3-fluoro-4-bifenilil)-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-fluorofenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
15 5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(4-morfolinil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(1H-pirrol-1-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
20 5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(1-pirrolidinil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-(2',3,4'-trifluoro-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2',3-difluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
25 5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(4-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
N-[4'-(3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-4-bifenilil]acetamida;
4-[4-(1-benzofuran-5-il)fenil]-5-[[{(3R)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
ácido 4'-(3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-4-bifenilcarboxílico;
30 ácido 4-(3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3'-fluoro-3-bifenilcarboxílico,
5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidilil]metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[1-(ciclopropilcarbonil)-3-azetidilil]metil]-4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-[[1-(propanoil-3-azetidilil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
35 5-[[1-(propanoil-3-azetidilil)metil]-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
3-[[4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N,N-dimetil-1-azetidina-carboxamida;
4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-[[1-(1-metilciclopropil)carbonil]-3-azetidilil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-[5-cloro-2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
40 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-5-cloro-2-fluorofenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-5-metil-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-fluoro-5-metilfenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
45 4-[4-(1-benzofuran-5-il)-2-cloro-6-fluorofenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-[4-(1-benzofuran-5-il)-3-hidroxifenil]-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
50 6-[4-(3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-fluorofenil]-4(1H)-quinazolinona;
7-[4-(3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-fluorofenil]-4(1H)-quinazolinona;
4-(4-acetil-3-fluoro-4-bifenilil)-5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
55 N-[4-(3-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-fluoro-3-bifenilil]acetamida;
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[3-fluoro-4'-(1-pirrolidinil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
60 5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4'-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
65 5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]-4-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-fluorofenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

- 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[3-fluoro-4'-(2-oxo-1-pirrolidinil)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[2-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-(((3S)-1-acetil-3-pirrolidinil)metil)-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-(((3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil)metil)-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 (3S)-*N,N*-dimetil-3-((5-oxo-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il) metil)-1-pirrolidincarboxamida;
 5-(((3S)-1-(2-metilpropanoil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-(((3S)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 10 5-(((3S)-1-((1-metilciclopropil)carbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 (3S)-3-((4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-*N,N*-dimetil-1-pirrolidincarboxamida;
 4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-(((3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-(((3S)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 15 (3S)-3-((4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-*N,N*-dimetil-1-pirrolidincarboxamida;
 4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-(((3S)-1-((1-metilciclopropil)carbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-(((3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-(((3S)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-(((3S)-1-((1-metilciclopropil)carbonil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 (3S)-*N*-etil-3-((4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il) metil)-1-pirrolidincarboxamida;
 5-(((3S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-[3-fluoro-4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-(((3S)-1-(2-metilpropanoil)-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-(((3S)-1-(2-metilpropanoil)-3-pirrolidinil) metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;
 4-[3-fluoro-3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-5-(((3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[3-fluoro-3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-(3-fluoro-3'-hidroxi-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-(3-fluoro-4'-hidroxi-4-bifenilil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[2-fluoro-4-(6-fluoro-2-naftalenil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 5-(((3S)-1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil)-4-[2-fluoro-4-(8-fluoro-2-naftalenil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del cáncer.

16. Un compuesto de Fórmula (I), o una del mismo sal farmacéuticamente aceptable, para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: 15 cáncer cerebral (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, 45 cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rdbdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, melanoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso y tiroides.