(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 377 740**

(51) Int. CI.:

C07D 233/64 (2006.01) ***C07D 405/06*** (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 233/90 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07738023 .6**
(96) Fecha de presentación: **08.03.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1992618**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2008**

(54) Título: **Derivados de cinamida policíclico**

(30) Prioridad:
09.03.2006 JP 2006063562
09.03.2006 US 780517 P
30.11.2006 JP 2006322728
30.11.2006 US 861702 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.03.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.03.2012

(73) Titular/es:
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.
6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME
BUNKYO-KU, TOKYO 112-8088, JP

(72) Inventor/es:
KIMURA, Teiji;
KITAZAWA, Noritaka;
KANEKO, Toshihiko;
SATO, Nobuaki;
KAWANO, Koki;
ITO, Koichi;
DOI, Eriko;
TAKAISHI, Mamoru;
SASAKI, Takeo;
DOKO, Takashi;
MIYAGAWA, Takehiko y
HAGIWARA, Hiroaki

(74) Agente/Representante:
Ungría López, Javier

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

Derivado de Cinamida Policíclico

Campo Técnico

La presente invención se refiere a un fármaco, más concretamente a un derivado de cinamida multicíclico y un inhibidor de la producción de amiloide β (referido más adelante como Aβ) que comprende el derivado como ingrediente activo, que son eficaces para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa causada por Aβ tal como la enfermedad de Alzheimer o el síndrome de Down.

Técnica Anterior

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad caracterizada por degeneración y pérdida de neuronas así como formación de placas seniles y degeneración neurofibrilar. En la actualidad, la enfermedad de Alzheimer se trata únicamente con tratamiento sintomático utilizando un agente mejorador de los síntomas tipificado por un inhibidor de la acetilcolinesterasa, y un todavía no se ha desarrollado un remedio fundamental para inhibir el progreso de la enfermedad. Es necesario desarrollar un método para controlar la causa del comienzo de la patología con el fin de crear un remedio fundamental para la enfermedad de Alzheimer.
Se supone que las proteínas Aβ como metabolitos de las proteínas precursoras amiloides (referidas más adelante como PPA) están altamente implicadas en la degeneración y la pérdida de neuronas y el comienzo de los síntomas de la demencia (véanse el Documento No de Patente 1 y el Documento No de Patente 2, por ejemplo). Una proteína Aβ tiene, como componentes principales, Aβ40 que consiste en 40 aminoácidos y Aβ42 en la que el número de aminoácidos aumenta en dos en el extremo C. Aβ40 y Aβ42 son conocidas por tener una alta agregabilidad (véase el Documento No de Patente 3, por ejemplo) y por ser los componentes principales de las placas seniles (véanse el Documento No de Patente 3, el Documento No de Patente 4 y el Documento No de Patente 5, por ejemplo). Adicionalmente, se sabe que Aβ40 y Aβ2 aumentan por mutación en PPA y en genes de la presenilina que se observan en la enfermedad de Alzheimer familiar (véanse el Documento No de Patente 6, el Documento No de Patente 7 y el Documento No de Patente 8, por ejemplo). Por lo tanto, se ha esperado un compuesto que reduzca la producción de Aβ40 y Aβ42 como inhibidor del progreso o agente profiláctico para la enfermedad de Alzheimer.
La Aβ se produce mediante la escisión de PPA por la β-secretasa y con posterioridad por la γ-secretasa. Por esta razón, se han realizado intentos de crear inhibidores de γ-secretasa y β-secretasa con el fin de reducir la producción de Aβ. Muchos de estos inhibidores de secretasa ya conocidos son, por ejemplo, péptidos y miméticos de péptidos tales como L-685.458 (véase el Documento No de Patente 9, por ejemplo) y LY-411575 (véase el Documento No de Patente 10, el Documento No de Patente 11 y el Documento No de Patente 12, por ejemplo). El Documento de Patente 1 describe, como compuestos no peptídicos, un grupo de compuestos que tienen anillos aromáticos múltiples, pero los compuestos de formula (VI) en la página 17 del Documento de Patente 1 son diferentes de los compuestos de la presente invención ya que están limitados solo a un grupo de compuestos que tienen un grupo 2-aminotiazolilo como estructura principal.

Documento No de Patente 1: Klein WL, y otros siete, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric Aβ ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory less, Proceding National Academy of Science USA 2003, 2 de Sep; 100(18), p. 10417-10422;
Documento No de Patente 2: Nitsch RM, y otros dieciséis, Antibodies against β-amiloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, 22 de Mayo; 38, págs. 547-554;
Documento No de Patente 3: Jarrett JT, y otros dos, The carboxi terminus of the βamiloid protein is critical for the seeding of amiloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease, Biochemistry, 1993, 32(18), págs. 4693-4697;
Documento No de Patente 4: Glenner GG, y otro, Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amiloid protein, Biochemical and biophysical research communications, 1984, 16 de Mayo, 120(3), págs. 885-890;
Documento No de Patente 5: Masters CL, y otros cinco, Amiloid plaque core protein in Alzheimer's disease and Down syndrome, Proceding National Academy of Science USA, 1985, Jun, 82(12), págs. 4245-4249;
Documento No de Patente 6: Gouras GK, y otros once, Intraneuronal Aβ42 accumulation in human brain, American Journal of Pathology, 2000, Enero, 156(1), págs. 15-20;
Documento No de Patente 7: Scheuner D, y otros veinte, Secreted amiloid β-protein similar a that in the senile plaques of Alzheimer's disease es increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and PPA mutations linked to familial Alzheimer's disease, Nature Medicine, 1996, 2 de Agosto, 2(8), págs. 864-870;
Documento No de Patente 8: Forman MS, y otros cuatro, Differential effects of the swedish mutant amiloid precursor protein on β-amiloid accumulation and secretion in neurones and nonneuronal cells, The Journal of Biological Chemistry, 1997, 19 de Dic., 272(51), págs. 32247-32253;
Documento No de Patente 9: Shearman MS, y otros nueve, L-685,458, an Aspartilo Protease Transition State Mimic, Is a Potent inhibitor of Amiloid β-Protein Precursor γ-Secretase Activity, Biochemistry, 2000, 1 de Agosto, 39(30), págs. 8698-8704;

Documento No de Patente 10: Shearman MS, y otros seis, Catalytic Site-Directed γ-Secretase Complex inhibitors Do Not Discriminate Pharmacologically between Notch S3 and β-APP Cleavages, Biochemistry, 2003. 24 de Jun, 42 (24), págs. 7580-7586;
Documento No de Patente 11: Lanz TA, y otros tres, Studies of Aβ pharmacodynamics in the brain, cerebrospinal fluid, and plasma in young (plaque-hee) Tg2576 mice using the γ-secretase inhibitor N2-[(2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxietanoil]-N1-[(7S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-L-alaninamida (LY-411575), The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2004, Apr, 309(1), págs. 49-55;
Documento No de Patente 12: Wong GT, y otros doce, Chronic treatment with the γ-secretase inhibitor LY411,575 inhibits β-amiloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation, The journal of biological chemistry, 2004, 26 de Mar, 279(13), págs. 12878-12882;
Documento de Patente 1: WO 2004/110350.
Documento de Patente 2 : WO 2005/115990

Descripción de la Invención

Problemas a ser Resueltos por la Invención

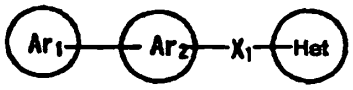
Como se ha descrito anteriormente, se ha esperado un compuesto que inhiba la producción de Aβ40 y Aβ42 a partir de PPA como agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad causada por Aβ que está tipificada por la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, todavía no se conoce un compuesto no peptídico que tenga alta eficacia que inhiba la producción de Aβ40 y Aβ42. Por lo tanto, existe la necesidad de un compuesto de bajo peso molecular novedoso que inhiba la producción de Aβ40 y Aβ42.

Medios para Resolver el Problema

Como resultado de estudios exhaustivos, los autores de la presente invención han encontrado un compuesto de cinamida no peptídico que inhibe la producción de Aβ40 y Aβ42 a partir de PPA por primera vez, y de este modo han encontrado un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad ocasionada por Aβ que está tipificada por la enfermedad de Alzheimer. Este descubrimiento ha conducido a la conclusión de la presente invención.
Específicamente, la presente invención se refiere a los siguientes apartados 1) a 42):

1) Un compuesto representado por la fórmula (I):

[Formula 1]



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde Ar_1 representa un grupo imidazolilo que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo cicloalquilo C3-C8, (4) un grupo alquenilo C2-C6, (5) un grupo alquinilo C2-C6 y (6) un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) Ar_2 representa un grupo fenilo, o un grupo piridinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo ciano y (4) un grupo alcoxi C1-C6, x_1 representa o $-CR^3=CR^4-$ (donde R^3 y R^4 representan (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-C6, (3) un grupo alcoxi C1-C6 o (4) un átomo de halógeno y Het es monovalente y representa (1) un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros, (2) un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros condensado con un grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros o (3) un grupo anular heterocíclico aromático de 5 miembros condensado con un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros, que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo de Sustituyentes A4.
Grupo de Sustituyentes A4: (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo ciano, (5) un grupo nitro, (6) un grupo cicloalquilo C3-C8, (7) un grupo alquenilo C2-C6 que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (8) un grupo alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (9) un grupo cicloalcoxi C3-C8, (10) un grupo cicloalquil(C3-C8)tio, (11) un grupo formilo, (12) un grupo alquil(C1-C6)carbonilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (13) un grupo alquil(C1-C6)tio que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (14) un grupo alquil(C1-C6)sulfinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (15) un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (16) un grupo hidroxiimino, (17) un grupo alcoxi(C1-C6)imino, (18) un grupo alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (19) un grupo alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (20) un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (21) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (22) un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (23) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (24) un grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5. (25) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (26) un grupo alquenil(C2-C6)oxi, (27) un grupo alquinil(C2-C6)oxi, (28) un grupo cicloalquil(C3-C8)sulfinilo, (29) un grupo cicloalquil(C3-C8)sulfonilo, (30) -X-A (donde X representa un grupo imino, -O- r -S-, y A representa un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6), (31) -CO-A (donde A se define como antes), (32) =CH-A (donde A se define como antes), (33) un grupo carboxilo y (34) un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo;

Grupo de Sustituyentes A5: (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo ciano, (5) un grupo nitro, (6) un grupo cicloalquilo C3-C8, (7) un grupo alquenilo C2-C6, (8) un grupo alquinilo C2-C6, (9) un grupo cicloalcoxi C3-C8, (10) un grupo cicloalquil(C3-C8)tio, (11) un grupo formilo, (12) un grupo alquil(C1-C6)carbonilo, (13) un grupo alquil(C1-C6)tio, (14) un grupo alquil(C1-C6)sulfinilo, (15) un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo, (16) un grupo hidroxiimino, (17) un grupo alcoxi(C1-C6)imino, (18) un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros (donde el grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros(donde el grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6)). (19) un grupo alcoxi C1-C6 (donde el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros (donde el grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (donde el grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6)), (20) un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6, (21) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6, (22) un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, (23) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, (24) un grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, (25) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, (26) un grupo alquenil(C2-C6)oxi, (27) un grupo alquinil(C2-C6)oxi, (28) un grupo cicloalquil(C3-C8)sulfinilo, (29) un grupo cicloalquil(C3-C8)sulfonilo, (30) -$X\text{-}_A$ (donde X representa un grupo imino, -O- o -S-, y A representa un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6), (31) -CO-A (donde A se define como antes), (32) =CH-A (donde A se define como antes), (33) un grupo carboxilo y (34) un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo; Grupo de Sustituyentes A6:

(1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo ciano, (5) un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6, (6) un grupo alquilo C1-C6(donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6) y (7) un grupo alcoxi C1-C6 (donde el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6).

2) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el apartado 1), donde Ar_1 está sustituido con un grupo alquilo C1-C6;

3) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el apartado 1) o 2), donde Ar_2 es un grupo piridinilo;

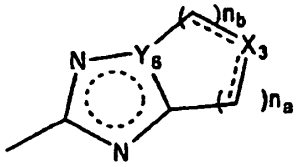
4) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el apartado 1) o 2), donde Ar_2 es un grupo fenilo;

5) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados 1) y 3) a 4), donde Ar_2 está sustituido con un grupo alcoxi C1-C6;

6) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el apartado 1), donde

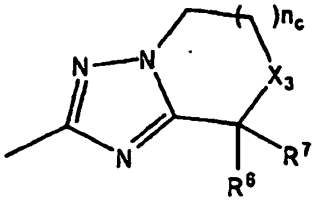
X_1 es -CH=CH-;
7) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el apartado 1) donde Het es un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula 8]



que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4, donde .... representa un enlace sencillo o un enlace doble, X_3 representa un grupo metino o un grupo metileno, un grupo imino, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -SO_2-, que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4, Y_6 representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y n_a y n_b representan independientemente un número entero de 0 a 3.
8) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el apartado 7), donde Het es un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula 9]



que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4,
donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno representa un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4,
X_3 se define como en la reivindicación 27, y n_c representa un número entero de 0 a 2.
9) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el apartado 8), donde R^6 representa un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4.
10) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el apartado 8), donde R^6 representa un grupo fenilo, un grupo piridinilo o un grupo naftilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo ciano, (4) un grupo alcoxi C1-C6 (donde el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), (5) un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y (6) un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C1-C6.
11) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el apartado 8), donde R^7 representa un grupo sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo ciano, (5) un grupo alquilo C1-C6, (6) un grupo alquenilo C2-C6, (7) un grupo alquinilo C2-C6, (8) un grupo alcoxi C1-C6 y (9) un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C1-C6.
12) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el apartado 1), donde el compuesto se selecciona del siguiente grupo:

1) 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol.
2) 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-imidazol.
3) 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-5-fenil-1H-imidazol,
4) 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-fenil-1H-imidazol,
5) 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-4-fenil-1H-imidazol,
6) 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo.
7) 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-(1H-imidazol-4-il)metanol,
8) ácido 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol-4-carboxílico,

9) (2-cloroetil)amiduro de ácido 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol-4-carboxílico,
10) 1-(4-fluorofenil)-3{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-6,7-dihidro-5H-imidazo [1,5-a]pirazin-8-ona,
11) 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona,
12) 1-(4-fluorofenil)-3-[(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-ona,
13) 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3--metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-imidazo [5,1-c][1,4]oxazina,
14) 2-{4-(4-fluorofenil)-5-metoximetil-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}imidazol-1-il}etanol,
15) 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina,
16) 3-(3-fluorofenil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
17) 3-(4-fluorobencil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
18) 1-(4-fluoorobencil)-2-[(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-4,5-dimetil-1H-imidazol,
19) 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
20) 3-[2-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
21) 4-(4-fluorobencil)-2-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil}-1H-imidazol.
22) 5-(4-fluorobencil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol.
23) 3-(4-fluorobencil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,
24) (+)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
25) (-)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
26) 5-{1-(4-fluorofenil)etil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,
27) 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol.
28) 5-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,
29) 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,
30) (+)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol,
31) (-)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol,
32) 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-(1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol,
33) 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-5-(1-feniletil)-1H-[1,2,4]triazol,
34) 5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-3-(1-feniletil)-1H-[1,2,4]triazol,
35) 3-(4-fluorofenil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}4H-[1,2,4]triazol,
36) 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-metil-1H-imidazol,
37) 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-(1-metil-1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol,
38) 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a] piridina,
39) (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
40) (-)-8(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1, 2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
41) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
42) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
43) (+)-5-(4-fluorofenil)-2{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5a]piridina,
44) (-)-5-(4-fluorofenil)-2{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
45) (+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
46) (-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
47) (+)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imldazol-1-il)piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-

tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
48) (-)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
49) (+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
50) (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
51) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
52) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,8-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
53) 7-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,
54) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
55) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
56) (+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.
57) (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.
58) (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1, 2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
59) (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
60) (+)-8-fluoro-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.
61) (-)-8-fluoro-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
62) 8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.
63) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-il)fenil]vinil)-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.
64) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
65) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-1H-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
66) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
67) (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
68) (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
69) 2-(4-fluorobencil)-8-(1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y
70) 3-4-fluorobencil)-8-(1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
71) 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-5-((S)-1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol,
72) 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil-5-((R)-1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol,
73) (-)-8-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
74) (+)-8-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
75) (-)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro(1,2,4)triazolo[1,5-a]piridina,
76) (+)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
77) (-)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
78) (+)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
79) 5-[metoxi-(4-metoxifenil)metil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-[1,2,4]triazol,
80) 7-(4-fluorofenil)-7-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-6,7-dihidro-5H-

pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol.
81) 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-(tetrahidrofuran-2-il-metil)-1H-imidazol.
82) 4-{5-{(E)-2-[3metoxi-4-(4-metil-1H-imidazo-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-4-(3,4,5-trifluorofenil)butan-1-ol,
83) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo,
84) (-)-2-{(E)-2-{(E)-2-[3metoxi4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo,
85) (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo,
86) (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo,
87) (+)-8-(4-fluorofenil)-2{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ilamina,
88) (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ilamina,
89) 2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina,
90) (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
91) (+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro [1, 2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
92) 2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-midazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
93) (+)-2-{(E)-2-{2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
94) (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
95) 2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
96) (-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
97) (+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,2,4]piridin-8-ol,
98) (-)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
99) (+)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
100) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5Hpirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,
101) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol.
102) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,
103) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,
104) (+)-8-(3,4-difluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
105) (-)-8-(3,4-difluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
106) 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4,5,6,7-tetrahidro [1,2, 4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
107) (+)-3-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
108) (-)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
109) 4-cloro-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
110) 4-(4-metoxifenil)-2-{E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
111) 4-(3metoxifenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
112) 4-(2-metoxifenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
113) 4-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
114) 4-(4-bifenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
115) 4-(4-propil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol.

116) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil-5,6,7,8-tetrahidro{1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
117) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il]fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
118) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]tiazolo[1,5-a]piridina,
119) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
120) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
121) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
122) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4)triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
123) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
124) (-)-2{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
125) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
126) (-)-2-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo [5,1-c][1,4]oxazina,
127) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6-hidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
128) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
129) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il]fenil]vinil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
130) (+)-8-(4-bromofenil)-2-{(E)-2-{3-metoxi-4(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
131) (-)-8-(4-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
132) (+)-8-(6-cloropiridin-3-il)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
133) (-)-8-(6-cloropiridin-3-il)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina.
134) (+)-4-(2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo [5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo.
135) (-)-4-(2-{(E)-2-{3-metoxi-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c] [1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo,
136) (+)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazo-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
137) (-)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.
138) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
139) (-)-2{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
140) (+)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol.
141) (-)-8-(4-clorofenil)-2{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-midazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
142) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol.
143) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol.
144) (+)-4-(2-{(E)-2-[3-metoxi-(4-metil-1H-imidazol-1-il]fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-8-il]benzonitrilo.
145) (-)-4-{2-{(E}-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo [1, 5-a]piridin-8-il]benzonitrilo,
146) (+)-4-(8-hidroxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] 4] triazolo[1,5-a]piridin-8-il]benzonitrilo,
147) (-)-4-{8-hidroxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}benzonitrilo,

148) {4-{2-{(E)-2-[3-metoxi-4-[4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-8 il}fenil}dimetilamina,
149) (S)-8-(4-clorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
150) (R)-8-(4-clorofenil-3-[(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
151) (+)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
152) (-)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
153) (+)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-8,7-4ihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol,
154) (-)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol,
155) (S)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina,
156) (R)-3-{(E-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il]fenil]vinil]-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3,a]azepina,
157) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-il)fenil]vinil-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepina,
158) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-9-(3,4,5-trifluorofenil)-8,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepina,
159) (-)-2-{(E)-2-(3-metoxil-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-8-fenil-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
160) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[i ,5-a]piridina,
161) (-)-8-(2-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
162) (+)-8-(2-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
163) 8-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il]fenil]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
164) 8-(2-fluorofenil-2-[(E)-2-[3-metoxi-4-(4metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2, 4] triazolo[1,5-a]piridina,
165) 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}-8-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
166) 8-(3-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)]vinil)-5-6-7-8-tetrahidro [1, 2,4]triazolo[1,5-a]piridina y
167) 2-{(E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-8-(2-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2, 4] triazolo[1,5-a]piridina;

13) Un medicamento que comprende el compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de los apartados 1) a 12) como ingrediente activo;
14) El medicamento de acuerdo con el apartado 13) para la prevención o el tratamiento de una enfermedad causada por el amiloide β y el medicamento de acuerdo con el apartado 14) donde la enfermedad causada por el amiloide β es la enfermedad de Alzheimer, la demencia,
15) el síndrome de Down o la amiloidosis.
16) y 17) – véase la hoja adjunta

El compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con la presente invención y el agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad causada por el Aβ de acuerdo con la presente invención son invenciones novedosas que aún no se han descrito en ningún documento.
Se explicarán el significado de los símbolos, los términos y similares utilizados en la presente memoria descriptiva, y la presente invención se describirá con detalle más abajo.
En la presente memoria descriptiva, una fórmula estructural de un compuesto puede representar cierto isómero por conveniencia. Sin embargo, la presente invención incluye todos los isómeros y mezclas isoméricas tales como los isómeros geométricos que se pueden generar a partir de la estructura de un compuesto, los isómeros geométricos basados en el carbono asimétrico, los estereoisómeros y los tautómeros. La presente invención no está limitada a la descripción de una fórmula química por conveniencia y puede incluir uno cualquiera de los isómeros o mezclas de los mismos. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede tener un átomo de carbono asimétrico en la molécula y existir en forma de un compuesto ópticamente activo o racemato, y la presente invención incluye cada uno de los compuestos ópticamente activos y el racemato sin limitaciones. Si bien pueden estar presentes polimorfismos cristalinos del compuesto, el compuesto tampoco está limitado a los mismos y puede estar presente como una forma cristalina sencilla o como una mezcla de formas cristalinas sencillas. El compuesto puede ser un

anhídrido o hidrato.

La enfermedad causada por el Aβ˙ hace referencia a una amplia variedad de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer (véase Klein WL, y otros siete, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric Aβ ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceding National Academy of Science USA, 2003, 2 de Sep, 100(18), págs. 10417-10422; Nitsch RM, y otros dieciséis, Antibodies against β-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, 22 de Mayo, 38(4), págs. 547-554;Jarrett JT, y otros dos, The carboxi terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation:implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease, Biochemistry, 1993, 11 de Mayo, 32(18), págs. 4693-4697; Glenner GG, y otro, Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical and biophysical research communications, 1984, 18 de Mayo, 120 (3), págs. 885-890; Masters CL, y otros seis, Amiloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, Preceding National Academy of Science USA, 1985. Junio, 82(12), págs. 4245-4249; Gouras GK, y otros once, Intraneuronal Aβ42 accumulation in human brain, American Journal of pathology, 2000, Enero, 156(1), págs. 15-20; Scheuner D, y otros veinte, Secreted amyloid β-protein similar a that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and PPA mutations linked to Alzheimer's disease familiar, Nature Medicine, 1996, Agosto, 2(8), págs. 864-870; y Forman MS, y otros cuatro, Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein on β-amyloid accumulation and secretion in neurones and nonneuronal cells, The journal of biological chemistry, 1997, 19 de Dic., 272(51), págs. 32247-32253, por ejemplo), la demencia senil (véase Blass JP, Brain metabolism and brain disease: Is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia? Journal of Neuroscience Research, 2001, 1 de Dic., 66 (5), págs. 851-858, por ejemplo), la demencia frontotemporal (véase Evin G, y otros once, Alternative transcripts of presenilin-1 associated with frontotemporal dementia, Neuroreport, 2002, 16 de Abril, 13(5), págs. 719-723, por ejemplo), la enfermedad de Pick (véase Yasuhara O, y otros tres, Accumulation of amyloid precursor protein in brain lesions of patients with Pick enfermedad, Neuroscience Letters, 1994, 25 de Abril, 171 (1-2), págs. 63-66, por ejemplo), el síndrome of Down (véase Teller JK, y otros diez, Presence of soluble amyloid β-peptide precedes amyloid plaque formation in Down's Syndrome, Nature Medicine, 1996, Enero, 2(1), págs. 93-95; y Tokuda T, y otros seis, Plasma levels of amyloid β proteins Aβ1-40 and Aβ1-42(43) are elevated in Down's Syndrome, Annals of Neurology, 1997, Feb, 41 (2), págs. 271-273, por ejemplo), cerebral angiopathy (véase Hayashi Y, y otros nueve, Evidence for presenilin-1 involvement in amyloid angiopathy in the Aizheimer's disease-affected brain, Brain Research, 1998, 13 de Abril, 789(2), págs. 307-314; Barelli H, y otros quince, Characterization of new polyclonal antibodies specific for 40 and 42 aminoacid-long amyloid β peptides: their use to examine the cell biology of presenilins and the immunohistochemistry of sporadic Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy cases, Molecular Medicine, 1997, Oct, 3(10), págs. 695-707; Calhoun ME, y otros diez, Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid, Preceding National Academy of Science USA, 1999, 23 de Nov, 96(24), págs. 14088-14093; y Dermaut B, y otros diez, Cerebral amyloid anglopathy es a pathogenic lesion in Alzheimer's Disease due to a novel presenilin-1 mutation, Brain, 2001, Dic, 124 (12), págs. 2383-2392, por ejemplo), hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch type) (véase Cras P, y otros nueve, Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy and large amyloid core type senile plaques in the PPA 692Ala -> Gly mutation, Acta Neuropathologica (Berl),1998, Sep, 96(3), págs. 253-260; Herzig MC, y otros catorce, Aβ es targeted to the vasculature En a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Nature Neuroscience, 2004, Sep, 7(9), págs. 954-960; van Dulnen SG, y otros cinco, Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis in patients of Dutch origin es related to Alzheimer's disease, Proceding National Academy of Science USA, 1987, Agosto. 84(16), págs. 5991-5994; y Levy E, y otros ocho, Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type, Science, 1990, Jun 1, 248(4959), págs. 1124-1126, por ejemplo), cognitive impairment (véase Laws SM, y otros siete, Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment Neurobiology of Aging, 2002, Enero-Feb, 23(1), págs. 55-58, por ejemplo), memory disorder and leaming disability (véase Vaucher E, y otros cinco, Object recognition memory and cholinergic parameters in mice expressing human presenilin 1 transgenes, Experimental Neurology, 2002 Jun, 175(2), págs. 398-406; Morgan D, y otros catorce, Aβ peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease, Nature, 2000 21-28 de Dic, 408 (8815), págs. 982-985; y Moran PM, y otros tres, Age-related learning deficits in transgenic mice expressing the 751-aminoacid Isoform of human β-amyloid precursor protein, Proceding National Academy of Science USA, 1995, 6 de Junio, 92(12), págs. 5341-5345, por ejemplo), la amiloidosis, la isquemia cerebral (véase Laws SM, y otros siete, Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment, Neurobiology of Aging, 2002, Enero-Feb, 23(1), págs. 55-58; Koistinaho M, y otros diez, β-amyloid precursor protein transgenic mice that harbor diffuse Aβ deposits but do not form plaques show increased ischemic vulnerability: Role of inflammation, Proceding National Academy of Science USA, 2002, 5 de Feb, 99(3), págs. 1610-1615; y Zhang F, y otros cuatro, Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein, The journal of neuroscience, 1997, 15 de Oct, 17(20), págs. 7655-7661, por ejemplo), la demencia vascular (véase Sadowski M, y otros seis, Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia, Neurochemical Research, 2004, Jun, 29(6), págs. 1257-1266, por ejemplo), la oftalmoplegia (véase O'Riordan S, y otros siete, Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, Neurology, 2002, 8 de Oct, 59(7), págs. 1108-1110, por ejemplo), la esclerosis múltiple (véase Gehrmann J, y otros cuatro, Amyloid precursor protein (APP) expression in multiple sclerosis lesions, Glia, 1995, Oct, 15(2), págs. 141-51; y Reynolds WF, y otros seis, Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease, Experimental Neurology, 1999, Enero,

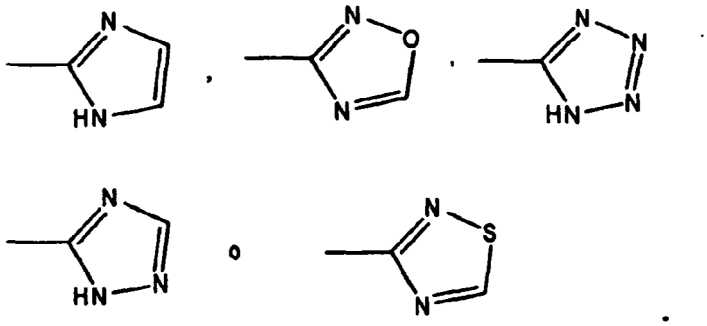
155(1), págs. 31-41, por ejemplo), las lesiones en la cabeza, el traumatismo craneal (véase Smith DH, y otros cuatro, Protein accumulation in traumatic brain injury, NeuroMolecular Medicine, 2003, 4(1-2), págs. 59-72, por ejemplo), la apraxia (véase Matsubara-Tsutsul M, y otros siete, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, American Journal of Medical Genetics, 2002, 8 de Abril, 114(3), págs. 292-298, por ejemplo), la enfermedad priónica, la neuropatía amiloide familiar, la enfermedad de tripletes repetidos (véase kirkitadze MD, y otros dos, Paradigm shifts in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: the emerging role of oligomeric assemblies, Journal of Neuroscience Research, 2002, 1 de Sept., 69(5), págs. 567-577; Evert BO, y otros ocho, inflammatory genes are upreglulated in expanded ataxin-3-expressing cell lines and spinocerebellar ataxia type 3 brains, The Journal of Neuroscience, 2001, 1 de Agosto, 21 (15), págs. 5389-5396; y Mann DM, y otro, Deposition of amyloid (A4) protein within the brains of persons with dementing disorders other than Alzheimer's disease and Down's Syndrome, Neuroscience Letters, 1990, 5 de Feb, 109(1-2), págs. 68-75, por ejemplo), la enfermedad de Parkinson (véase Primavera J, y otros cuatro, Brain accumulation of amyloid-β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, Journal of Alzheimer's Disease, 1999, Oct, 1(3), págs. 183-193, por ejemplo), la demencia por cuerpos de Lewy (véase Glasson BI, y otros dos, Interactions of amyloldogenic proteins. NeuroMolecular Medicine, 2003, 4(1-2), págs. 49-58; Masliah E, y otros seis, β-amyloid peptides enhance α-synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease, Proceding National Academy of Science USA, 2001, 9 de Oct, 98(21), págs. 12245-12250; Barrachina M, y otros seis, Amyioid-B deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative Increase in AβPPP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, Neurochemistry international, 2005, Feb, 46(3), págs. 253-260; y Primavera J, y otros cuatro, Brain accumulation of amyloid-β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, Journal of Alzheimer's Disease, 1999, Oct, 1 (3), págs. 183-193, por ejemplo), el complejo de parkinsonismo-demencia (véase Schmidt ML, y otros seis, Amyloid plaques in Guam amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex contain species of Aβ similar a those found in the amyloid plaques of Alzheimer's disease and pathological aging, Acta Neuropathologica (Bert), 1998, Feb, 95(2), págs. 117-122; y Ito H, y otros tres, Demonstration of β amyloid protein-containing neurofibrillary tangles in parkinsonism-dementia complex on Guam, Neuropathology and applied neurobiology, 1991, Oct, 17 (5), págs. 365-373, por ejemplo), la demencia frontotemporal y el parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (véase Rosso SM, y otros tres, Coexistent tau andamyloid pathology in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations, Annals of the New York academy of sciences, 2000, 920, págs. 115-119, por ejemplo), la demencia con granos argirófilos (véase Toinay M, y otros cuatro, Low amyloid (Aβ) plaque load and relative predominance of diffuse plaques distinguish argyrophilic grain disease from Alzheimer's disease, Neuropathology and applied neurobiology, 1999, Aug, 25(4), págs. 295-305, por ejemplo), la enfermedad de Niemann-Pick (véase Jln LW, y otros tres, Intracellular accumulation of amyloidogenic fragments of amyloid-β precursor protein in neuronas with Niemann-Pick type C defects is associated with endosomal abnormalities, American Journal of Pathology, 2004, Mar, 164(3), págs. 975-985, por ejemplo), la esclerosis lateral amiotrófica (véase Sasaki S, y otro, immunoreactivity of β-amyloid precursor protein in amyotrophic lateral sclerosis, Acta Neuropathologica (berl), 1999, Mayo, 97(5), págs. 463-468; Tamaoka A, y otros cuatro, increased amyloid β protein in the skin of patients with amyotrophic lateral sclerosis, Journal of neurology, 2000, Agosto, 247(8), págs. 633-635; Hamilton RL y otro, Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis, Acta Neuropathologica, 2004, Jun, 107(6), págs. 515-522; y Turner BJ, y otros seis, Brain β-amyloid accumulation in transgenic mice expressing mutant superoxide dismutase 1, Neurohemical Research, 2004, Dic, 29(12), págs. 2281-2288, por ejemplo), la hidrocefalia (véase Weller RO, Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: Significance for Alzheimer's disease, prion disorders and multiple sclerosis, Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1998, Oct, 57(10), págs. 885-894; Silverberg GD, y otros cuatro, Alzheimer's disease, normal-pressure hidrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis, Lancet neurology, 2003, Agosto, 2(8), págs. 508-511; Weller RO, y otros tres, Cerebral amyloid engiopathy: Accumulation of Aβ in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease, Annals of the New York academy of sciences, 2000, Abril, 903, págs. 110-117; Yow HY, y otro, A role for cerebrovascular disease in determining the pattern of β-amyloid deposition in Alzheimer's disease, Neurology and applied neurobiology, 2002, 28, pág. 149; y Weller RO, y otros cuatro, Cerebrovascular disease es a major factor in the failure of elimination of Aβ from the aging human brain, Annals of the New York academy of sciences, 2002, Nov, 977, págs. 162-168, por ejemplo), la paraparesis (véase O'Riordan S, y otros siete, Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, Neurology, 2002, 8 de Oct, 59(7), págs. 1108-1110; Matsubara-Tsutsul M, y otros siete, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, American journal of Medical Genetics, 2002, 8 de Abril, 114(3), págs. 292-298; Smith MJ, y otros once, Variablefeno type of Alzheimer's disease with spastic paraparesis, Annals of Neurology, 2001, 49(1), págs. 125-129; y Crook R, y otros diecisiete, A variant of Alzheimer's disease with spastic pararesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1, Nature Medicine, 1998, Abril, 4(4), págs. 452-455, por ejemplo), la parálisis suprenuclear progresiva (véase Barrachina M, y otros seis, Amiloid-β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in AβPP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, Neurochemistry International, 2005, Feb, 46(3), págs. 253-260; y Primavera J, y otros cuatro, Brain accumulation of amyloid-β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, Journal of Alzheimer's Disease, 1999, Oct, 1 1(3), págs. 183-193, por ejemplo), la hemorragia intracerebral (véase Atwood CS, y otros tres, Cerebrovascular requirement for sealant, anticoagulant and remodeling molecules that allow for the maintenance of vascular integrity and blood supply, Brain Research, Reviews, 2003, Sep, 43(1), págs. 164-78; y Lowenson JD, y otros dos, Protein aging: Extracellular amyloid formation and intracellular repair, Trends in cardiovascular medicine,

1994, 4(1), págs. 3-8, por ejemplo), las convulsiones (véase Singleton AB, and thirteen others, Pathology of early-onset Alzheimer's disease cases bearing the Thr 113-114ins presenilin-1 mutation, Brain, 2000, Dic, 123(Pt12). págs. 2467-2474, por ejemplo), el deterioro cognitivo leve (véase Gattaz WF, y otros cuatro, Platelet phospholipase A2 activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, Journal of Neural Transmission, 2004, Mayo, 111(5), págs. 591-601; y Assini A, y otros catorce, Plasma levels of amyloid p-protein 42 are increased in women with mild cognitive impariment, Neurology, 2004, Sep 14, 63(5), págs. 828-831, por ejemplo) y la arteriosclerosis (véase De MeyerGR, y otros ocho, Platelet phagocytosis and processing of β-amyloid precursorprotein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis, Circulation Reserach, 2002, 14 de 14, 90(11), págs. 1197-1204, por ejemplo).

El "grupo heterocíclico aromático de 5 miembros", el "grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros", el "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros", el "grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros" y el "grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros" en la anterior fórmula (I) que están contenidos en el agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad causada por el Aβ de acuerdo con la presente invención se definen a continuación.

The "grupo heterocíclico aromático de 5 miembros" es un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno tal como

[Fórmula 13]



El "grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros" hace referencia a grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen grupos anulares hidrocarbonados aromáticos de 6 a 14 miembros monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos tales como un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo naftilo, un grupo azulenilo, un grupo heptalenilo, un grupo bifenilo, un grupo fluorenilo, un grupo fenalenilo, un grupo fenantrenilo y un grupo antracenilo.

The "un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros" hace referencia a un grupo heterocíclico aromático que tiene de 5 a 14 átomos de carbono monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen (1) grupos heterocíclicos aromáticos que contienen nitrógeno tales como un grupo pirrolilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo imidazolilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indolizinilo, un grupo purinilo, un grupo indazolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinolizinilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo cinolinilo, un grupo pteridinilo, un grupo imidazotriazinilo, un grupo pirazinopiridazinilo, un grupo acridinilo, un grupo fenantridinilo, un grupo carbazolilo, un grupo perimidinilo, un grupo fenantrolinilo y un grupo fenacilo, (2) grupos heterocíclicos aromáticos que contienen azufre tales como un grupo tienilo y un grupo benzotienilo, (3) grupos heterocíclicos aromáticos que contienen oxígeno tales como un grupo furilo, un grupo piranilo, un grupo ciclopentapiranilo, un grupo benzofuranilo y un grupo isobenzofuranilo y (4) grupos heterocíclicos aromáticos que contienen dos o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno tales como un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo benzotiazolinilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo fenotiazinilo, un grupo isoxazolilo, un grupo furazanilo, un grupo fenoxazinilo, un grupo pirazoloxazolilo, un grupo imidazotiazolilo, un grupo tienofurilo, un grupo furopirrolilo y un grupo piridoxazinilo.

El "grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros" hace referencia a un grupo hidrocarbonado alifático cíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo incluyen grupos hidrocarbonados alifáticos cíclicos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono tales como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo espiro[3,4]octanilo, un grupo decanilo, un grupo indanilo, un grupo 1-acenaftenilo, un grupo ciclopentaciclooctenilo, un grupo benzociclooctenilo, un grupo indenilo, un grupo tetrahidronaftilo, un grupo 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo y un grupo 1,4-dihidronaftalenilo.

El "grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros" 1) tiene de 5 a 14 átomos que forman el anillo, 2) contiene de 1 a 5 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, -O- o -S- en los átomos que forman el anillo, y 3) puede

contener uno o más grupos carbonilo, enlaces dobles o enlaces triples en the, un anillo de y hace referencia no solo a un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 5 a 14 miembros sino también a un grupo heterocíclico saturado condensado con un grupo anular hidrocarbonado aromático o un grupo anular hidrocarbonado saturado o grupo heterocíclico saturado condensado con un grupo heterocíclico aromático. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros incluyen un anillo de azetidinilo, un anillo de pirrolidinilo, un anillo de piperidinilo, un anillo de azepanilo, un anillo de azocanilo, un anillo de tetrahidrofuranilo, un anillo de tetrahidropiranilo, un anillo de morfolinilo, un anillo de tiomorfolinilo, un anillo de piperazinilo, un anillo de tiazolidinilo, un anillo de dioxanilo, un anillo de imidazolinilo, un anillo de tiazolinilo, un anillo de 1,2-benzopiranilo, un anillo de isocromanilo, un anillo de cromanilo, un anillo de indolinilo, un anillo de isoindolinilo, un anillo de azaindanilo, un grupo azatetrahidronaftilo, un grupo azacromanilo, un grupo tetrahidrobenzofuranilo, un grupo tetrahidrobenzotienilo, un grupo 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tienilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo, un grupo indan-1-onilo, un grupo 6,7-dihidro-5H-ciclopentapirazinilo, un grupo 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, un grupo 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tienilo, un grupo 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tienilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ilo, un grupo 2,3-dihidro-isoindol-1-onilo, un grupo 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-onilo y un grupo 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxapinilo.

Grupo de Sustituyentes A4, Grupo de Sustituyentes A5 y Grupo de Sustituyentes A6 hacen referencia a los siguientes grupos.

Grupo de Sustituyentes A4 hace referencia a (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo ciano, (5) un grupo nitro, (6) un grupo cicloalquilo C3-C8, (7) un grupo alquenilo C2-C6 que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (8) un grupo alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (9) un grupo cicloalcoxi C3-C8, (10) un grupo cicloalquil(C3-C8)tio, (11) un grupo formilo, (12) un grupo alquil(C1-C6)carbonilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes AS, (13) un grupo alquil(C1-C6)tio que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (14) un grupo alquil(C1-C6)sulfinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (15) un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5**,** (16) un grupo hidroxiimino, (17) un grupo alcoxi(C1-C6)imino, (18) un grupo alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (19) un grupo alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (20) un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (21) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (22) un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (23) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (24) un grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (25) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (26) un grupo alquenil(C2-C6)oxi, (27) un grupo alquinil(C2-C6)oxi, (28) un grupo cicloalquil(C3-C8)sulfinilo, (29) un grupo cicloalquil(C3-C8)sulfonilo, (30) -X-A (donde X representa un grupo imino, -O- o -S-, y A representa un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6), (31) -CO-A (donde A se define como antes), (32) =CH-A (donde A se define como antes), (33) un grupo carboxilo o (34) un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo.

Grupo de Sustituyentes A5 hace referencia a (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo ciano, (5) un grupo nitro, (6) un grupo cicloalquilo C3-C8, (7) un grupo alquenilo C2-C6, (8) un grupo alquinilo C2-C6, (9) un grupo cicloalcoxi C3-C8, (10) un grupo cicloalquil(C3-C8)tio, (11) un grupo formilo, (12) un grupo alquil(C1-C6)carbonilo, (13) un grupo alquil(C1-C6)tio, (14) un grupo alquil(C1-C6)sulfinilo, (15) un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo, (16) un grupo hidroxiimino, (17) un grupo alcoxi(C1-C6)imino, (18) un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros (donde el grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros(donde el grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6)). (19) un grupo alcoxi C1-C6 (donde el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros (donde el grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (donde el grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6)), (20) un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6, (21) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6, (22) un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, (23) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, (24) un grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados

del Grupo de Sustituyentes A6, (25) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, (26) un grupo alquenil(C2-C6)oxi, (27) un grupo alquinil(C2-C6)oxi, (28) un grupo cicloalquil(C3-C8)sulfinilo, (29) un grupo cicloalquil(C3-C8)sulfonilo, (30) -X-A (donde X representa un grupo imino, -O- o -S-, y A representa un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6), (31) -CO-A (donde A se define como antes), (32) =CH-A (donde A se define como antes), (33) un grupo carboxilo y (34) un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo;

Grupo de Sustituyentes A6 hace referencia a (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo ciano,(5) un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6, (6)a grupo alquilo C1-C6(donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6) y (7) un grupo alcoxi C1-C6 (donde el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6).

El "átomo de halógeno" hace referencia a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o similares, y es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

El "grupo alquilo C1-C8" hace referencia a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen grupos alquilo lineales o ramificados tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo i-propilo, un grupo n-butilo, un grupo i-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo i-pentilo, un grupo neopentilo, un grupo n-hexilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1-metil-2-etilpropilo, un grupo 1-etil-2-metilpropilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2-metilpentilo y un grupo 3-metilpentilo.

El "grupo alquenilo C2-C6" hace referencia a un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen grupos alquenilo lineales o ramificados tales como un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-buten-1-ilo, un grupo 1-buten-2-ilo, un grupo 1-buten-3-ilo, un grupo 2-buten-1-ilo y un grupo 2-buten-2-ilo.

El "grupo alquinilo C2-C6" hace referencia a un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen grupos alquinilo lineales o ramificados tales como un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo butinilo, un grupo pentinilo y un grupo hexinilo.

El "grupo cicloalquilo C3-C8" hace referencia a un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo.

El "grupo alcoxi C1-C6" hace referencia a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo i-propoxi, un grupo n-butoxi, un grupo i-butoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo n-pentoxi, un grupo i-pentoxi, un grupo sec-pentoxi, un grupo terc-pentoxi, un grupo n-hexoxi, un grupo i-hexoxi, un grupo 1,2-dimetilpropoxi, un grupo 2-etilpropoxi, un grupo 1-metil-2-etilpropoxi, un grupo 1-etil-2-metilpropoxi, un grupo 1,1,2-trimetilpropoxi, un grupo 1,1,2-trimetilpropoxi, un grupo 1,1-dimetilbutoxi, un grupo 2,2-dimetilbutoxi, un grupo 2-etilbutoxi, un grupo 1,3-dimetilbutoxi, un grupo 2-metilpentoxi, un grupo 3-metilpentoxi y un grupo hexiloxi.

El "grupo cicloalcoxi C3-C8" hace referencia a un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo ciclopropoxi, un grupo ciclobutoxi, un grupo ciclopentoxi, un grupo ciclohexoxi, un grupo cicloheptiloxi y un grupo ciclooctiloxi.

El "grupo alqueniloxi C2-C6" hace referencia a un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen grupos alqueniloxi lineales o ramificados tales como un grupo vlniloxi, un grupo aliloxi, un grupo 1-propeniloxi, un grupo isopropeniloxi, un grupo 1-buten-1-iloxi, un grupo I-buten-2-iloxi, un grupo 1-buten-3-iloxi, un grupo 2-buten-1-iloxi y un grupo 2-buten-2-iloxi.

El "grupo alquiniloxi C2-C6" hace referencia a un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen grupos alquiniloxi lineales o ramificados tales como un grupo etiniloxi, un grupo 1-propiniloxi, un grupo 2-propiniloxi, un grupo butiniloxi, un grupo pentiniloxi y un grupo hexiniloxi.

El "grupo alquil(C1-C6)tio" hace referencia a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con un átomo de azufre. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo n-propiltio, un grupo i-propiltio, un grupo n-butiltio, un grupo i-butiltio, un grupo terc-butiltio, un grupo n-pentiltio, un grupo i-pentiltio, un grupo neopentiltio, un grupo n-hexiltio y un grupo 1-metilpropiltio.

El "grupo alquil(C1-C6)sulfinilo" hace referencia a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo sulfinilo. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo metilsulfinilo, un grupo etilmetilsulflnilo, un grupo n-propilsulfinilo, un grupo i-propilsulfinilo, un grupo n-butilsulfinilo, un grupo i-butilsulfinilo, un grupo terc-butilsulfinilo, un grupo n-pentilsulfinilo, un grupo i-pentilsulfinilo, un grupo neopentilsulfinilo, un grupo n-hexilsulfinilo y un grupo 1-metilpropilsulfinilo.

El "grupo alquil(C1-C6)sulfonilo" hace referencia a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el que

un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo sulfonilo. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo metanosulfonilo y un grupo etanosulfonilo.

El grupo "cicloalquil(C3-C8)tio" hace referencia a un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con un átomo de azufre. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo ciclopropiltio, un grupo ciclobutiltio, un grupo ciclopentiltio, un grupo ciclohexiltio, un grupo cicloheptiltio y un grupo ciclooctiltio.

El "cicloalquil(C3-C8)sulfinilo" hace referencia a un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo sulfinilo. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo ciclopropilsulfinilo, un grupo ciclobutilsulfinilo, un grupo ciclopentilsulfinilo, un grupo ciclohexilsulfinilo, un grupo cicloheptilsulfinilo y un grupo ciclooctilsulfinilo.

El "cicloalquil(C3-C8)sulfonilo" hace referencia a un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo sulfonilo. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo ciclopropilsulfonilo, un grupo ciclobutilsulfonilo, un grupo ciclopentilsulfonilo, un grupo ciclohexilsulfonilo, un grupo cicloheptilsulfonilo y un grupo ciclooctilsulfonilo.

El "grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-C6" hace referencia a un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino y un grupo dimetilamino.

El "alquil(C1-C6)carbonilo" hace referencia a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo carbonilo. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo butirilo.

El "grupo alcoxi(C1-C6)imino" hace referencia a un grupo imino en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo alcoxi C1-C6. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo metoxiimino y un grupo etoxiimino.

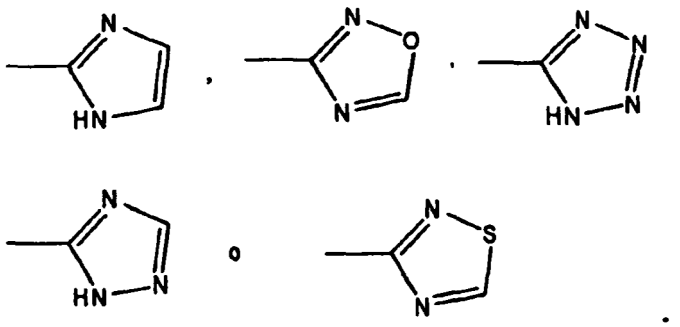
El "grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo" hace referencia a un grupo carbonilo en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo alquilo C1-C6. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo etoxicarbonilo.

Los ejemplos preferibles del "grupo hidroxilo que tiene un grupo protector" incluyen un grupo metoximetil éter, un grupo tetrahidropiranil éter, un grupo terc-butil éter, un grupo alil éter, un grupo benzoato, un grupo acetato, un grupo formiato, un grupo crotonato, un grupo p-fenilbenzoato, un grupo pivaloato, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo, un grupo tritilo y un grupo bencilo.

El sustituyente en el "grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes", el "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes", el "grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes" o el "grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes" es preferiblemente, por ejemplo, (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo ciano, (5) un grupo nitro, (6) un grupo cicloalquilo C3-C8, (7) un grupo alquenilo C2-C6, (8) un grupo alquinilo C2-C6, (9) un grupo cicloalcoxi C3-C8, (10) un grupo cicloalquil(C3-C8)tio, (11) un grupo formilo, (12) un grupo alquil(C1-C6)carbonilo, (13) un grupo alquil(C1-C6)tio, (14) un grupo alquil(C1-C6)sulfinilo, (15) un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo, (16) un grupo hidroxiimino, (17) un grupo alcoxi(C1-C6)imino group, (18) un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6. a grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros (donde el grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (donde el grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6)), (19) un grupo alcoxi C1-C6 (donde el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, a grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros (donde el grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros(donde el grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6)), (20) un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C1-C6, (21) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C1-C6, (22) un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros, (23) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (24) un grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros, (25) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros, (26) un grupo alquenil(C2-C6)oxi, (27) un grupo alquinil(C2-C6)oxi, (28) un grupo cicloalquil(C3-C8)sulfinilo, (29) un grupo cicloalquil(C3-C8)sulfonilo, (30) -X-A (donde X representa un grupo imino, -O- o -S-, y A representa un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6), (31) -CO-A (donde A se define como antes), (32) =CH-A (donde A se define como antes), (33) un grupo carboxilo, o (34) un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo.

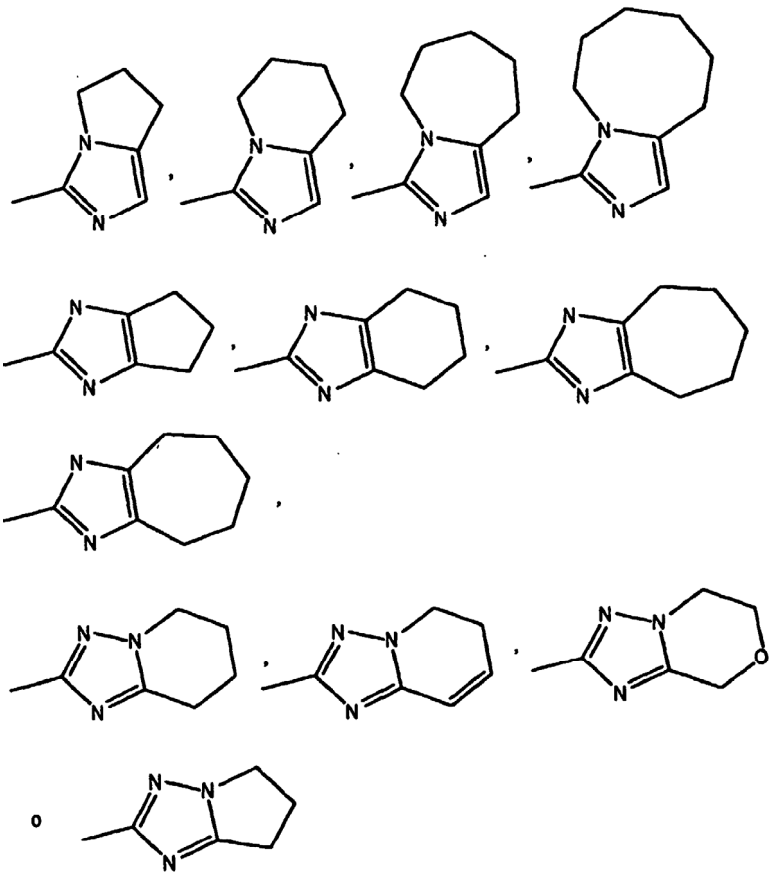
El "compuesto donde Het es monovalente y es un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros" es un compuesto de fórmula (I), donde Het representa un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros y es preferiblemente, por ejemplo, un grupo de fórmula :

[**Fórmula 14**]



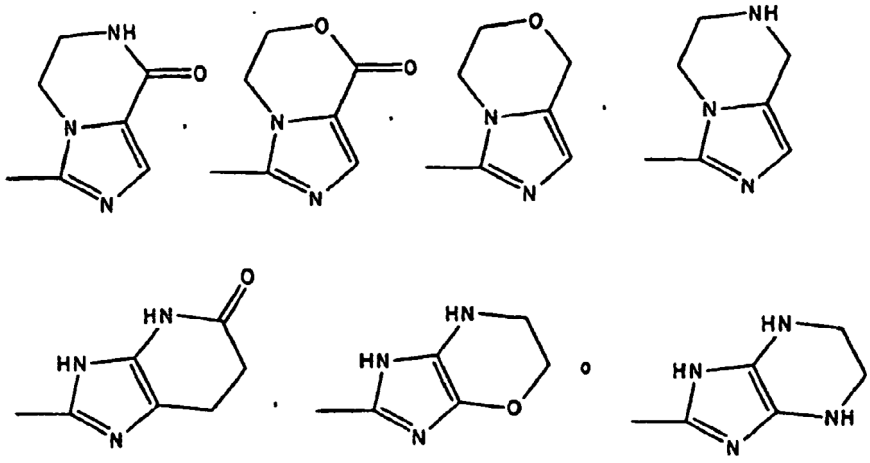
El "compuesto donde Het es monovalente y es un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros condensado con un grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros" es un compuesto de fórmula (I), donde Het representa un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros condensado con un grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros y es preferiblemente, por ejemplo, un grupo de fórmula:

[Fórmula 15]



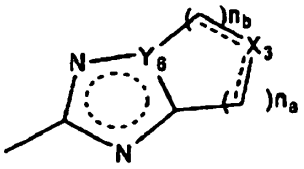
El compuesto donde Het es monovalente y es un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros condensado con un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros" es un compuesto de fórmula (I), donde Het representa un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros condensado con un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros y es preferiblemente, por ejemplo, un grupo de fórmula:

[Fórmula 16]



El "Het que es un grupo representado por la fórmula:

[Formula 19]

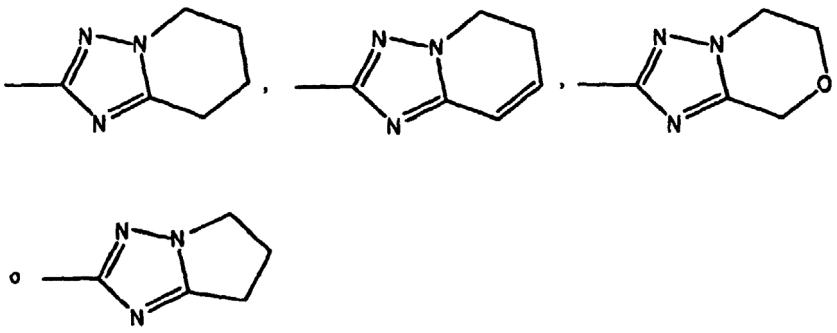


donde

— ...

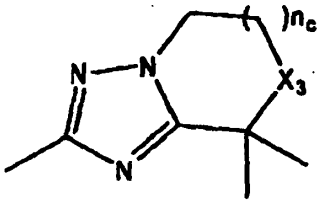
representa un enlace sencillo o un enlace doble, X_3 representa un grupo metino o un grupo metileno, un grupo imino, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $-SO_2-$, que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4, Y_6 representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y n_a y n_b representan independientemente un número entero de 0 a 3", es, por ejemplo, un grupo de fórmula:

[Fórmula 20]



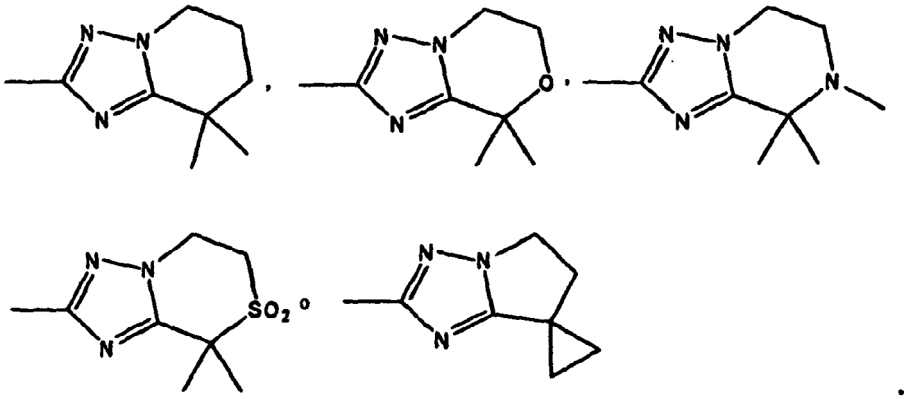
El "Het que es un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula 21]



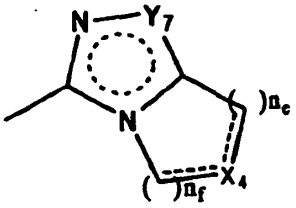
donde X_3 representa un grupo metino o un grupo metileno, un grupo imino, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $-SO_2-$, y n_o representa un número entero de 0 a 3", es, por ejemplo, un grupo de fórmula:

[Fórmula 22]



The "Het que es un grupo representado por la fórmula:

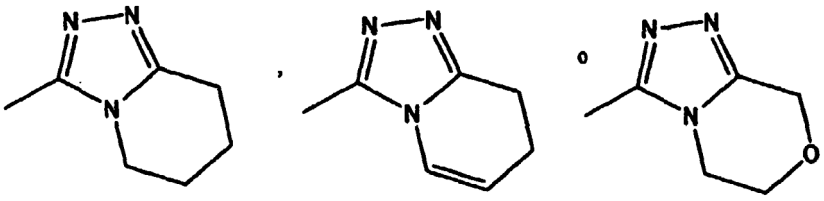
[Fórmula 23]



que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4,
donde

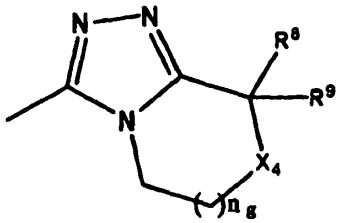
··· representa un enlace sencillo o un enlace doble, X_4 representa un grupo metino o un grupo metileno, un grupo imino, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $-SO_2-$ que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4, Y_7 representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y n_e y n_f representan independientemente un número entero de 0 a 3 es, por ejemplo, un grupo de fórmula:

[Fórmula 24]



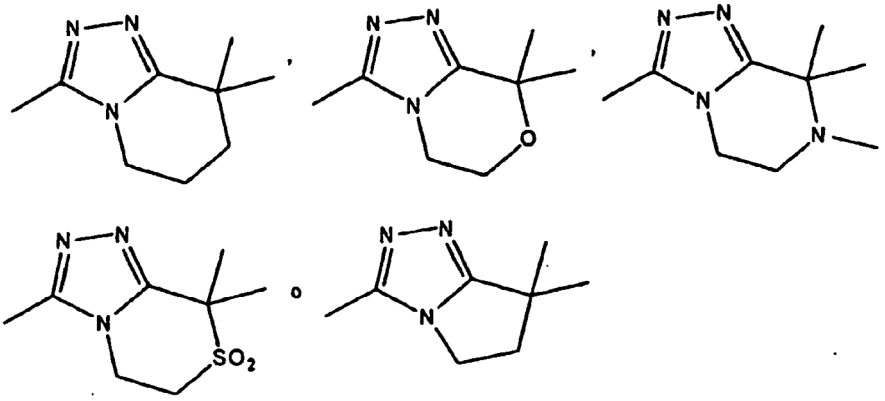
El "Het que es un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula 25]



que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4, donde R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno representa un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4, X_4 es el mismo que se define en la reivindicación 33, y n_9 representa un número entero de 0 a 2" es, por ejemplo, un grupo de fórmula;

[Fórmula 26]



En la presente invención, no existen limitaciones específicas con respecto a la "sal farmacológicamente aceptable" en tanto ésta sea una sal farmacológicamente aceptable formada con un compuesto de fórmula general (I) que es un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad causada por el Aβ. Los ejemplos específicos preferibles de la sal incluyen hidrohaluros (tales como hidrofluoruros. hidrocloruros, hidrobromuros y hidroyoduros), sales de ácidos inorgánicos (tales como sulfatos, nitratos, percloratos, fosfatos, carbonatos y bicarbonatos), carboxilatos orgánicos (tales como acetatos, oxalatos, maleatos, tartratos, fumaratos y citratos), sulfonatos orgánicos (tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos y canforsulfonatos), sales de aminoácidos (tales como aspartatos y glutamatos), sales de aminas cuaternarias, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y sales de potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y sales de calcio).

A continuación, se describirá el compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

En el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, Ar_1 es un grupo imidazolilo.

En el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, Ar_1 está sustituido preferiblemente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C3-C8, un grupo alquenilo C2-C6, un grupo alquinilo C2-C6, y un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), y Ar_1 está sustituido muy preferiblemente con un grupo alquilo C1-C6.

En el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables. Ar_2 es un grupo fenilo o un grupo piridinilo.

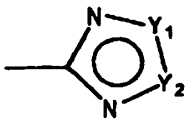
En el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, Ar_2 está sustituido preferiblemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano y un grupo alcoxi C1-C6, y Ar_2 está sustituido muy preferiblemente con un grupo alcoxi C1-C6.

En el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, X_1 es $CR^3=CR^{4-}$ (donde R^3 y R^4 representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6 o un átomo de halógeno), y X_1 es muy preferiblemente $-CR^3=CR^4-$ (donde R^3 y R^4 representan un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno).

En el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables Het es monovalente y es un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros, un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros condensado con un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros condensado con un grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros, que puede estar sustituido con 1 a 3

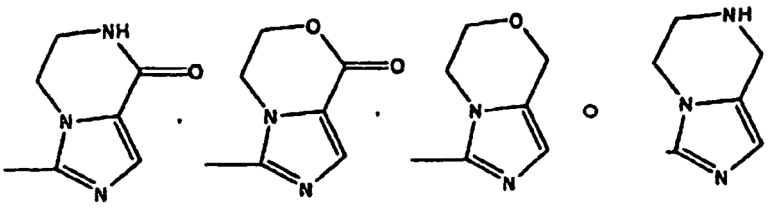
sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4; preferiblemente, Het es monovalente y es un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros representado por la fórmula:

[Fórmula 27]



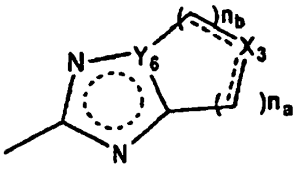
que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4,
donde Y_1 y Y_2 son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo metino, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y
más preferiblemente, Het es un grupo imidazolilo, un grupo tetrazolilo o un grupo triazolilo.
En el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, preferiblemente, Het es monovalente y es un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros, un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros condensado con un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros condensado con un grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros, que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4; y
más preferiblemente, Het es un grupo imidazolilo o un grupo triazolilo que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, a grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros (donde el grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-C6) y un grupo alcoxi C1-C6 (donde el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-C6)) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (donde el grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-C6) y un grupo alcoxi C1-C6 (donde el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-C6))), un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-C6 que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros (donde el grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-C6) y un grupo alcoxi C1-C6 (donde el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-C6)) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (donde el grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-C6), un grupo alcoxi C1-C6 (donde el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-C6) y un átomo de halógeno), o Het es monovalente y es un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula 28]



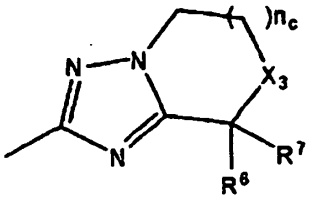
que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4.
En el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, preferiblemente, Het es monovalente y es un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula 32]



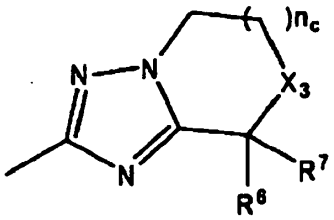
que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4, donde representa un enlace sencillo o un enlace doble, X_3 representa un grupo metino o un grupo metileno, un grupo imino, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o **-**SO_2**-** que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4, Y_6 representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y n_a y n_b representan independientemente un número entero de 0 a 3; y más preferiblemente, Het es monovalente y es un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula 33]



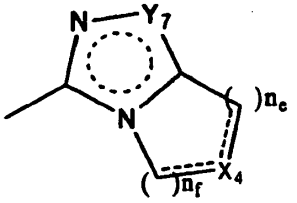
que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4,
donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno representa un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4, X_3 representa un grupo metino o un grupo metileno, un grupo imino, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -SO_2-, que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4 y n_c representa un número entero de 0 a 3.
En el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, preferiblemente, Het es monovalente y es un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula 34]



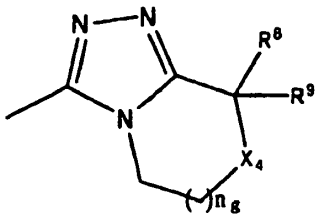
donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno representa un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4, X_3 representa un grupo metino o un grupo metileno, un grupo imino, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -SO_2-, que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4, y n_c representa un número entero de 0 a 3. Más preferiblemente, R^6 representa un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, y R^7 representa un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4. Muy preferiblemente, R^6 representa un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo piridinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi C1-C6 (donde el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C1-C6; y R^7 representa un grupo sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquenilo C2-C6, un grupo alquinilo C2-C6, y un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C1-C6.
En el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, preferiblemente, Het es monovalente y es un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula 35]



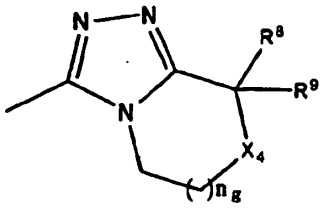
que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4,
donde representa un enlace sencillo o un enlace doble, X_4 representa un grupo metino o un grupo metileno, un grupo imino, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -SO_2- que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4, Y_7 representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y n_e y n_f representan independientemente un número entero de 0 a 3. Más preferiblemente, Het es un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula 36]



que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4,
donde R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno representa un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4, X_4 representa un grupo metino o un grupo metileno, un grupo imino, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -SO_2-. que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4, y n_9 representan un número entero de 0 a 2.
En el compuesto de fórmula (I) una de sus sales farmacológicamente aceptables, preferiblemente. Het es monovalente y es un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula 37]



que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4,
donde R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno representa un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4, X_4 representa un grupo metino o un grupo metileno, un grupo imino, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -SO_2-, que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4, y $\mathbf{n_g}$ representa un número entero de 0 a 2. Más preferiblemente, R^8 representa un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5; y R^9 es un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4. Muy preferiblemente, R^8 representa un grupo fenilo, un grupo piridinilo o un grupo naftilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno. un grupo ciano, un grupo alcoxi C1-C6 (donde el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C1-C6; y R^9 representa un grupo amino que puede estar sustituido con un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquenilo C2-C6, un grupo alquinilo C2-C6, o 1 a 2 grupos alquilo C1-C6.
En particular, es particularmente adecuado un compuesto seleccionado del siguiente grupo o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, por ejemplo, y es útil como agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad causada por el amiloide-β tal como la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, el síndrome de Down o la amiloidosis.
En la siguiente lista de compuestos 18 a 28, 30 y 171 son compuestos en los que X_1 representa CH= y no están

abarcados por las presentes reivindicaciones 1 a 17.

1) 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-1H-imidazol,
2) 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-imidazol,
3) 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil}-1-metil-5-fenil-1H-imidazol,
4) 2-{(E)-2-13-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-fenil-1H-imidazol,
5) 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il}fenil}vinil)-1-metil-4-fenil-1H-imidazol,
6) 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil}-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo,
7) 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-(1H-Imidazol-4-il)metanol,
8) ácido 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol-4-carboxílico,
9) (2-cloroetil)amiduro de ácido 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil-1H-imidazol-4-carboxílico,
10) 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona,
11) 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona,
12) 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-ona,
13) 1-(4-fluorofenil)-3{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina,
14) 2-{4-(4-fluorofenil)-5-metoximetil-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}imidazol-1-il}etanol,
15) 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina,
16) 3-(3-fluorofenil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
17) 3-(4-fluorobencil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
18) 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,8,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina,
19) 2-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,8,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina,
20) 2-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
21) 3-(4-fluorofenil)-8-{1-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de metilo,
22) 2-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,8,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo,
23) {3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2,a]piridin-2-il}metanol,
24) {2-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il]metanol,
25) ácido 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,8,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico,
26) dimetilamiduro de ácido 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico,
27) metilamiduro de ácido 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico,
28) amiduro de ácido 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico,
29) 1-(4-fluorobencil-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-4,5-dimetil-1H-imidazol,
30) 8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina,
31) 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
32) 3-[2-(4-fluorofenil)etil-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
33) 4-(4-fluorobencil)-2{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
34) 5-(4-fluorobencil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,
35) 3-(4-fluorobencil-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,
36) (+)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
37) (-)-3[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H[1,2,4]triazol,
38) 5-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,
39) 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,
40) 5-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,
41) 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,
42) (+)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol,
43) (-)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-metil-4H[1, 2,4]triazol,

44) 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-(1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol,
45) 3-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-5-(1-feniletil)-1H-[1,2,4]triazol,
46) 5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-3-(1-feniletil)-1H-[1,2,4]triazol,
47) 3-(4-fluorofenil)-5-{(E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
48) 5-(4-truorofenil)-2-{(E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-metil-1H-imidazol,
49) 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-il)fenil]vinil}-5-(1-metil-1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol,
50) 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
51) (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina,
52) (-)-e-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina,
53) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
54) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
55) (+)-5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina,
56) (-)-5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridina,
57) (+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
58) (-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
59) (+)-2-{(E)-2-[5-metoxi-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
60) (-)-2-{(E)-2-[5-metoxi-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
61) (+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
62) (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2, 4]triazolo[1,5-a]piridina,
63) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,8-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
64) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,8-trifluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
65) 7-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,
66) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
67) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
68) (+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
69) (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
70) (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
71) (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
72) (+)-8-fluoro-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
73) (-)-8-fluoro-8-(4-fluorofenil-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
74) 8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-d]hidro[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridina,
75) (-)-2-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1, 2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
76) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1, 2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
77) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1, 2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
78) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,8-dihidro-8H-[1, 2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
79) (-)-8-(4-fluorofenil-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
80) (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
81) 2-(4-fluorobencil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
82) 3-(4-fluorobencil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
83) 3-{(E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-((S)-1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol,
84) 3-{(E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-((R)-1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol,
85) (-)-8-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
86) (+)-8-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imldazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
87) (-)-8-metoxi-2{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
88) (+)-8-metoxi-2-{(E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-t-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7, 8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
89) (-)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
90) (+)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
91) 5-[metoxi-(4-metoxifenil)metil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-[1,2, 4]triazol,
92) 7-(4-fluorofenil)-7-metoxi-2{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,
93) 4-(4fluorofenil)-2{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol,
94) 4-{5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-4-(3,4,5-trifluorofenil)butan-1-ol,
95) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-8-carbonitrilo,
96) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-8-carbonitrilo,
97) (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo,
98) (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo,
99) (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-8-ilamina,
100) (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2, 4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ilamina,
101) 2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
102) (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
103) (+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-triazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
104) 2-{(E)-2-(2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
105) (+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
106) (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
107) 2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
108) (-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
109) (+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
110) (-)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil-8-(3,4,5-trifluorofenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
111) (+)-2-{(E)-2-[5-metoxi-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil]-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
112) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-8,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,

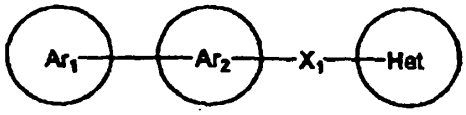
113) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,
114) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,
115) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-8,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,
116) (+)-8-(3,4-difluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
117) (-)-8-(3,4-difluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
118) 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
119) (+)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridina,
120) (-)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil}-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridina,
121) 4-cloro-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
122) 4-(4-metoxifenil-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
123) 4-(3-metoxifenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
124) 4-(2-metoxifenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
125) 4-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
126) 4-(4-bifenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
127) 4-(4-propil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
128) (+)-2-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
129) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
130) (+)-2-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
131) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5,a]piridina,
132) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
133) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imi**da**zol-1-il)fenil]vinil)-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
134) (+)-2-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il]fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-8H[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
135) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,8-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
136) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
137) (+)-2-{(E)-2[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4)]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
138) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo [5,1-c][1,4]oxazina,
139) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,8-dihidro-8H-{1,2,4]triazolo [5,1-c][1,4]oxazina;
140) (+)-2-(E)-2[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
141) (-)-2-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
142) (+)-8-(4-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
143) (-)-8-(4-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
144) (+)-8-(6-cloropiridin-3-il)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
145) (-)-8-(8-cloropiridin-3-il)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
146) (+)-4-(2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo,
147) (-)-4-(2-{(E)-2[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8-dihidro-8H-{1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo,
148) (+)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
149) (-)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
150) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
151) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-p-tolil-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
152) (+)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
153) (-)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
154) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
155) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
156) (+)-4-{2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}benzonitrilo,
157) (-)-4-{2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}benzonitrilo,
158) (+)-4-{8-hidroxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}benzonitrilo,
159) (-)-4-[8-hidroxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)benzonitrilo,
160) {4-{2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}fenil}dimetilamina,
161) (S)-8-(4-clorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
162) (R)-8-(4-clorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
163) (+)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
164) (-)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-Imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
165) (+)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol,
166) (-)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol,
167) (S)-3-{[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1H-il)fenil]vinil}-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina,
168) (R)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina,
169) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepina,
170) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepina,
171) 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
172) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridina,
173) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridina,
174) (-)-S-(2-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
175) (+)-8-(2-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
176) 8-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
177) 8-(2-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
178) 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
179) 8-(3-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y
180) 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2-nitrofenil)-5,6,7,8-

tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

Los métodos para la preparación del compuesto de fórmula general (I) de la presente invención se describirán más abajo. El compuesto representado por la fórmula general (I):

[Fórmula 38]



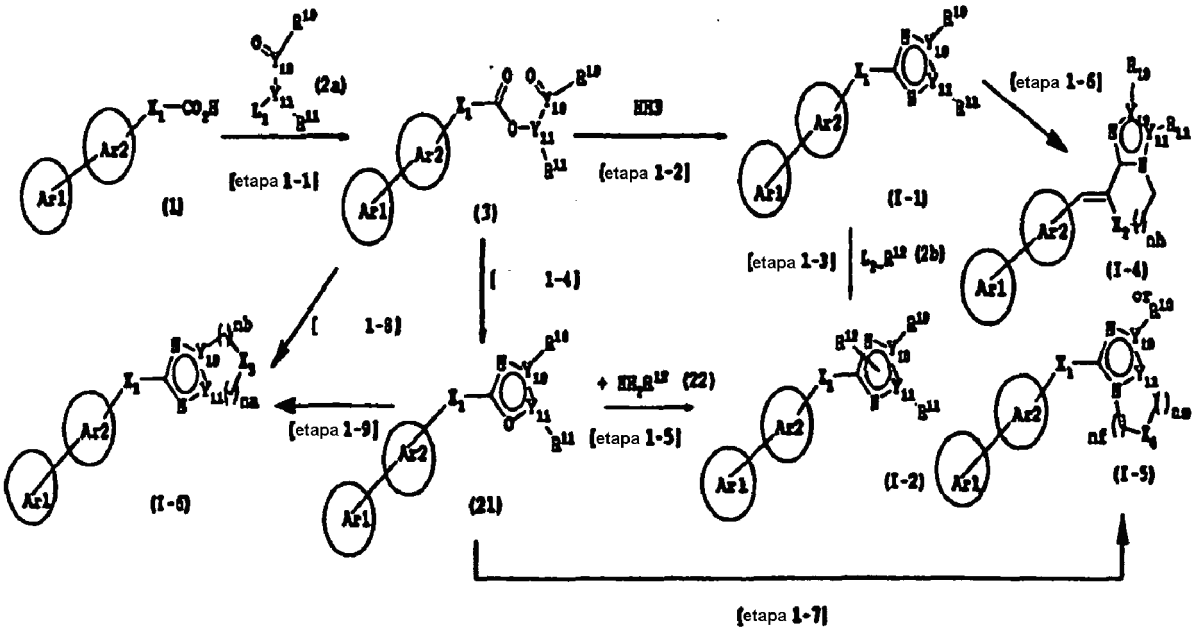
(I)

donde Ar_1, Ar_2, X_1 y Het se definen como antes, se sintetiza de acuerdo con un método tal como los siguientes Método de Preparación General 1 a Método de Preparación General 8, por ejemplo.

[Método de Preparación General 1]

El Método de Preparación General 1 utilizado típicamente para el compuesto de fórmula general (I) de la presente invención se describirá más abajo.

[Fórmula 39]



En la fórmula, Ar_1, Ar_2, X_1, X_3, X_4, na, nb, ne y nf se definen como antes; Y_{10} y Y_{11} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre; R_{10}, R_{11} y R_{12} son iguales o diferentes y representan grupos seleccionados a partir del anterior Grupo de Sustituyentes A4 que puede formar opcionalmente un anillo; L_1 representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, un grupo sulfonato tal como un grupo metanosulfonato, un grupo p-toluenosulfonato o un grupo trifluorometanosulfonato, o un grupo hidroxilo; L_2 representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, o un grupo sulfonato tal como un grupo metanosulfonato, un grupo p-toluenosulfonato o un grupo trifluorometanosulfonato, un grupo ácido borónico o un grupo boronato tal como un grupo pinacol boronato; X_2 representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno; y nh representa un número entero de 0 a 2.

El Método de Preparación General anterior 1 incluye un método para condensar un compuesto ácido carboxílico (1) con un compuesto (2a) en la Etapa 1-1 para convertir el compuesto ácido carboxílico (1) en un compuesto éster (3) y hacer reaccionar el compuesto éster (3) con amoníaco, una sal de amonio o formamida en la Etapa 1-2 para preparar un compuesto de fórmula general (I-1); un método para hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (i-1) con un compuesto (2b) en la Etapa 1-3 para preparar un compuesto de fórmula general (I-2); un método para hacer reaccionar el compuesto éster (3) con amoníaco, una sal de amonio o formamida en la Etapa 1-4 para convertir el compuesto éster (3) en un compuesto oxazol (21) y hacer reaccionar a continuación el compuesto de oxazol (21) con un compuesto amínico (22) en la Etapa 1-5 para preparar un compuesto de fórmula general (I-2); un

método para preparar un compuesto de fórmula general (I-4) o un compuesto de fórmula general (I-5) a partir del compuesto de fórmula general (I-1) en la Etapa 1-6; un método para preparar un compuesto de fórmula general (I-4) o un compuesto de fórmula general (I-5) a partir del compuesto de oxazol (21) en la Etapa 1-7; un método para preparar un compuesto de fórmula general (I-8) a partir del compuesto éster (3) y amoníaco, una sal de amonio o formamida en la Etapa 1-8; y un método para preparar compuesto de fórmula general (I-6) a partir del compuesto de oxazol (21) en la Etapa 1-9.

[Preparación del compuesto de fórmula general (I-4) o del compuesto de fórmula general (I-5)]

El compuesto de fórmula general (I-4) o el compuesto de fórmula general (I-5) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula general (I-1) por medio de una reacción de ciclación intramolecular de acuerdo con la Etapa 1-6. Específicamente, la Etapa 1-6 como reacción de ciclación intramolecular puede emplear un método conocido descrito en muchos documentos tal como una reacción de N-alquilación (véase The Journal of Organic Chemistry, 1977, vol. 42, pág. 3925, por ejemplo). El compuesto de fórmula general (I-4) o el compuesto de fórmula general (I-5) también se pueden preparar a partir de un compuesto de oxazol (21) por medio de una reacción de ciclación intramolecular de acuerdo con la Etapa 1-7. Específicamente, la Etapa 1-7 puede emplear un método de formación de un anillo de triazol o imidazol y ciclación del segundo anillo al mismo tiempo en presencia o ausencia de una fuente de átomos de nitrógeno (véase The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Imidazol and Derivatives, Part I, pág. 33, Inters. Publish. 1953, por ejemplo).

La Etapa 1-6 es preferiblemente, por ejemplo, un método de agitación de un compuesto de fórmula general (I-1), donde X_1 es $-CR^3=CR^4-$, y R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C1-C6 sustituido con un átomo de halógeno, o R^{11} representa un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 está sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C1-C6 sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquil(C1-C6)amino sustituido con un átomo de halógeno), en un disolvente en presencia de 1,0 a 10,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto de fórmula general (I-1). La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidruros de metales alcalinos (tales como hidruro de sodio e hidruro de litio), sales de metales alcalinos (tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio), alcóxidos metálicos (tales como metóxido de sodio y terc-butilpotasio) y sales organometálicas (tales como diisopropilamiduro de litio y hexametildisilazano de litio). El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dietílico, disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y cloroformo; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; disolventes no polares tales como tolueno y benceno; y una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de -78°C a 200°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

La Etapa 1-7 es preferiblemente, por ejemplo, un método de agitación de un compuesto de oxazol (21), donde X_1 es $CR^3=CR^4-$, y R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C1-C6 sustituido con un átomo de halógeno, o R^{11} representa a grupo alquilo C1-C8 (donde el grupo alquilo C1-C6 está sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C1-C6 sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquil(C1-C6)amino sustituido con un átomo de halógeno), en un disolvente en presencia de 1,0 a 100 equivalentes de amoníaco o una sal de amonio tal como acetato de amonio con respecto al compuesto de oxazol (21). La Etapa 1-7 puede ser también un método de agitación de un compuesto de oxazol (21), donde X_1 es $-CR^3=CR^4-$, y R^4 representa un grupo alquilo C1-C6 sustituido con un grupo amino o un grupo alcoxi C1-C6 sustituido con un grupo amino, o R^{11} representa un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 está sustituido con un grupo amino, un grupo alcoxi C1-C6 sustituido con un grupo amino o un grupo alquil(C1-C6)amino sustituido con un grupo amino), en un disolvente. El disolvente utilizado no está limitado específicamente con tal que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes no polares tales como tolueno y benceno; disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol; ácidos orgánicos tales como ácido acético; agua; y una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 250°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

[Preparación del compuesto de fórmula general (I-6)]

El compuesto de fórmula general (I-6) se puede preparar a partir de un compuesto éster (3) de acuerdo con la Etapa 1-8 utilizando amoníaco, una sal de amonio o formamida como fuente de nitrógeno, por ejemplo. El compuesto de

fórmula general (I-6) también se puede preparar a partir de un compuesto de oxazol (21) de acuerdo con la Etapa 1-9 utilizando amoníaco, una sal de amonio o formamida como fuente de nitrógeno, por ejemplo. Específicamente, la Etapa 1-8 o la Etapa 1-9 varían de acuerdo con la sustancia de partida y no está específicamente limitada en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos (véase The Chemistry of Heterocyclic Compounds. imidazol and Derivatives, Part I, pág. 33, Inters. Publish. 1953, por ejemplo). La reacción es preferiblemente un método de agitación de un compuesto éster (3) o un compuesto de oxazol (21) y de 1,0 a 100,0 equivalentes de amoníaco o una sal de amonio tal como acetato de amonio con respecto al compuesto éster (3) o el compuesto de oxazol (21) en un disolvente, por ejemplo. El disolvente utilizado no está limitado específicamente con tal que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes no polares tales como tolueno y benceno; disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol; ácidos orgánicos tales como ácido acético; agua; y una mezcla de los mismos. Se puede utilizar opcionalmente formamida como fuente de átomos de nitrógeno y de disolvente. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 250°C, por ejemplo. El rendimiento se puede mejorar cuando la reacción se realiza utilizando un recipiente hermético. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

[Preparación del compuesto de fórmula general (I-2)]

El compuesto de fórmula general (I-2) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (I-1) con un compuesto de fórmula general (2b) de acuerdo con la Etapa 1-3. Específicamente, la Etapa 1-3 puede emplear un método conocido descrito en muchos documentos tales como una reacción de N-alquilación (véase The Journal of Organic Chemistry, 1977, vol. 42, pág. 3925, por ejemplo) o una reacción de N-arilación (véase The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol. 66, pág. 7892; Journal of Medicinal Chemistry, 1981, vol. 24, pág. 1139; o Journal of Medicinal Chemistry, 1991, vol. 39, pág. 2871, por ejemplo).

La reacción de N-alquilación es preferiblemente, por ejemplo, un método de agitación de un compuesto de fórmula general (I-1) y de 1,0 a 10,0 equivalentes de un compuesto (2b), donde L_2 representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo metanosulfonato, un grupo p-toluenosulfonato o un grupo trifluorometanosulfonato, con respecto al compuesto de fórmula general (I-1) en un disolvente en presencia de 1,0 a 10,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto de fórmula general (I-1). La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidruros de metales alcalinos (tales como hidruro de sodio e hidruro de litio), sales de metales alcalinos (tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio) y alcóxidos metálicos (tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio). El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dietílico, disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y cloroformo; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; disolventes no polares tales como tolueno y benceno; y una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente 0°C a 200°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

la reacción de N-arilación puede ser i) una reacción de Ullmann, ii) una reacción de acoplamiento de un derivado de ácido arilborónico utilizando un compuesto de cobre o iii) una reacción de sustitución nucleofílica.

En el caso de i) Reacción de Ullmann, no existen limitaciones específicas con respecto a las condiciones de reacción. La reacción de Ullmann es preferiblemente, por ejemplo, un método de agitación de un compuesto de fórmula general (I-1) y de 1,0 a 10,0 equivalentes de un compuesto (2b), donde L_2 representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, con respecto al compuesto de fórmula general (I-1) en un disolvente en presencia de 0,01 a 1,0 equivalentes de un reactivo de cobre tal como cobre, bromuro de cobre o yoduro de cobre con respecto al compuesto de fórmula general (i-1) por medio de la adición 1,0 a 10,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto de fórmula general (I-1). La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen sales de metales alcalinos (tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, acetato de potasio, acetato de sodio y carbonato de cesio) y alcóxidos metálicos (tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio). El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida, el reactivo y similares, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dietílico, disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y cloroformo; disolventes

alcohólicos tales como alcohol amílico y alcohol isopropílico; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; disolventes no polares tales como tolueno, benceno y diclorobenceno; y una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 200°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

La ii) reacción de acoplamiento de un derivado de ácido arilborónico utilizando un compuesto de cobre es preferiblemente, por ejemplo, un método de agitación de un compuesto de fórmula general (I-1) y de 1,0 a 10,0 equivalentes de un compuesto (2b), donde L_2 representa un grupo ácido borónico o un grupo boronato tal como un grupo pinacol boronato, con respecto al compuesto de fórmula general (I-1) en un disolvente en presencia de 0,01 a 1,0 equivalentes de un reactivo de cobre tal como cobre, bromuro de cobre o yoduro de cobre con respecto al compuesto de fórmula general (I-1) por medio de la adición 1,0 a 10,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto de fórmula general (I-1). La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida, el disolvente utilizado y similares, y no está limitada específicamente con tal que la base no inhiba la reacción. Los ejemplos preferibles de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, piridina y tetrametiletilendiamina; sales de metales alcalinos tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, acetato de potasio, acetato de sodio y carbonato de cesio; y alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio. El reactivo de cobre utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitado específicamente. Los ejemplos preferibles del reactivo de cobre incluyen acetato de cobre y cloruro de di-μ-hidroxo-bis[(N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina)cobre (II)]. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida, el reactivo y similares, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dietílico, disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y cloroformo; disolventes polares tales como acetato de etilo, N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; disolventes no polares tales como tolueno, benceno, diclorobenceno; y una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 200°C, por ejemplo. Se pueden lograr buenos resultados tales como la reducción del tiempo de reacción y la mejora del rendimiento cuando la reacción se realiza en una atmósfera de oxígeno o una corriente de aire. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

En iii) una reacción de sustitución nucleofílica, un compuesto de fórmula general (I-1) y 2,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto (2b), donde L_2 representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo metanosulfonato, un grupo p-toluenosulfonato o un grupo trifluorometanosulfonato, con respecto al compuesto de fórmula general (I-1) se agitan preferiblemente en un disolvente en presencia o ausencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto de fórmula general (I-1), por ejemplo. La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de bario, piridina, lutidina y trietilamina. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilsulfoxido, N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidina. Opcionalmente, las bases se pueden utilizar como disolvente. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

El compuesto de fórmula general **(I-2)** se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de oxazol (21) con un compuesto amínico (22) de acuerdo con la Etapa 1-5. Específicamente, la Etapa 1-5 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos (véase Heterocyclic Compounds, vol. 5, Wiley, New York, N.Y. 1950, pág. 214, por ejemplo). Preferiblemente, un compuesto de oxazol (21) y de 1,0 a 100,0 equivalentes de un compuesto amínico (22) con respecto al compuesto de oxazol (21) se agitan en un disolvente, por ejemplo. El disolvente utilizado no está limitado específicamente con tal que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dietílico, disolventes halogenados tales como cloruro de metileno,1,2-dicloroetano y cloroformo: disolventes alcohólicos tales como alcohol amílico y alcohol isopropílico; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; disolventes no polares tales como tolueno, benceno y diclorobenceno; ácidos orgánicos tales como ácido acético; agua; y una mezcla de los mismos. El compuesto amínico (22) que se va a hacer reaccionar se puede

utilizar como disolvente. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 200°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

[Preparación del compuesto de fórmula general (I-1)]

El compuesto de fórmula general (I-1) se puede preparar a partir de un compuesto éster (3) de acuerdo con la Etapa 1-2 utilizando amoníaco, una sal de amonio o formamida como fuente de átomos de nitrógeno, por ejemplo. Específicamente, la Etapa 1-2 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos (véase The Chemistry of Heterocyclic Compounds. imidazol and Derivatives, Part I, pág. 33, Inters. Publish. 1953, por ejemplo). La reacción es preferiblemente un método de agitación de un compuesto éster (3) y de 1,0 a 100,0 equivalentes de amoníaco o una sal de amonio tal como acetato de amonio con respecto al compuesto éster (3) en un disolvente, por ejemplo. El disolvente utilizado no está limitado específicamente con tal que el disolvente no inhiba la reacción y permita que las sustancias de partida se disuelvan en el mismo hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes no polares tales como tolueno y benceno; disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol; ácidos orgánicos tales como ácido acético; agua; y una mezcla de los mismos. Se puede utilizar opcionalmente formamida como fuente de átomos de nitrógeno y de disolvente. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 250°C, por ejemplo. El rendimiento se puede mejorar cuando la reacción se realiza utilizando un recipiente hermético. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

[Preparación del compuesto éster (3)]

El compuesto éster (3) se prepara por medio de la reacción de condensación de un compuesto ácido carboxílico (1) con un compuesto (2a) de acuerdo con la Etapa 1-1.

Específicamente, la Etapa 1-1 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos. Los ejemplos preferibles de la reacción incluyen i) una reacción de sustitución nucleofílica de un compuesto ácido carboxílico (1) con un compuesto (2a),

donde L_1 representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo metanosulfonato, un grupo p-toluenosulfonato o un grupo trifluorometanosulfonato (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 22, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [IV], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Noviembre de 1992, págs. 49-50, por ejemplo) y ii) reacción de condensación por deshidratación de un compuesto ácido carboxílico (1) con un compuesto (2a), donde L_1 representa un grupo hidroxilo (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 22, Yuki Gosel (Organic Synthesis) [IV], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Noviembre de 1992, págs. 43-47, por ejemplo).

i) La reacción de sustitución nucleofílica es preferiblemente, por ejemplo, un método de agitación de un compuesto ácido carboxílico (1) y de 1,0 a 10,0 equivalentes de un compuesto (2a) con respecto al compuesto ácido carboxílico (1) en un disolvente en presencia de 1,0 a 10,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto ácido carboxílico (1). La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina y diazabiciclononeno, metales orgánicos tales como butil litio y diisobutilamiduro de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y sales de amonio de metales alcalinos tales como amiduro de sodio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y la base utilizada, y no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como nitrometano, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfoxido; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; disolventes halogenados tales como cloroformo y cloruro de metileno; agua, y una mezcla disolvente de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de -78 a 150°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se

puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

La reacción de condensación por deshidratación es preferiblemente, por ejemplo, un método de agitación de un compuesto ácido carboxílico (1) y de 1,0 a 10,0 equivalentes de un compuesto (2a) con respecto al compuesto ácido carboxílico (1) en un disolvente en presencia de 0,1 a 10,0 equivalentes de un agente condensante con respecto al compuesto ácido carboxílico (1). El agente condensante utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitado específicamente. Los ejemplos preferibles del agente condensante incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico; 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, cianofosfonato de dietilo, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico y difenilfosforilazida. Preferiblemente, se pueden añadir de 1,0 a 5,0 equivalentes de N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol o dimetilaminopiridina con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente, por ejemplo. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y el agente condensado utilizado, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dcloroetano; disolventes polares tales como tetrahidrofurano y N,N-dlmetilformamida; y una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura de refrigeración con hielo a 150°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

[Preparación del compuesto de oxazol (21)]

El compuesto de oxazol (21) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto éster (3) con amoníaco, una sal de amonio o formamida como fuente de átomos de nitrógeno de acuerdo con la Etapa 1-4, por ejemplo. Específicamente, la Etapa 1-4 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos (véase Synthesis, 1998, vol. 9, pág. 1298, por ejemplo). Preferiblemente, un compuesto éster (3) y de 1,0 a 100,0 equivalentes de amoníaco o una sal de amonio tal como acetato de amonio con respecto al compuesto éster (3) se agitan en un disolvente, por ejemplo. El disolvente utilizado no está limitado específicamente con tal que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes no polares tales como tolueno y benceno; disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol; ácidos orgánicos tales como ácido acético; agua; y una mezcla de los mismos. Se puede utilizar opcionalmente formamida como fuente de átomos de nitrógeno y de disolvente. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 250°C, por ejemplo. El rendimiento se puede mejorar cuando la reacción se realiza utilizando un recipiente hermético. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

[Preparación del compuesto (2b)]

El compuesto (2b) es asequible comercialmente o se puede preparar por medio de un método conocido por un experto en la técnica (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosel (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Septiembre de 1992, págs. 363-482; y Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 24, Yuki Gosel (Organic Synthesis) [VI], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Junio de 1992, págs. 61-90, por ejemplo).

[Preparación del compuesto (22)]

El compuesto (22) es asequible comercialmente o se puede preparar por medio de un método conocido por un experto en la técnica (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 20, Yuki Gosel (Organic Synthesis) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Julio de 1992, págs. 279-372, por ejemplo).

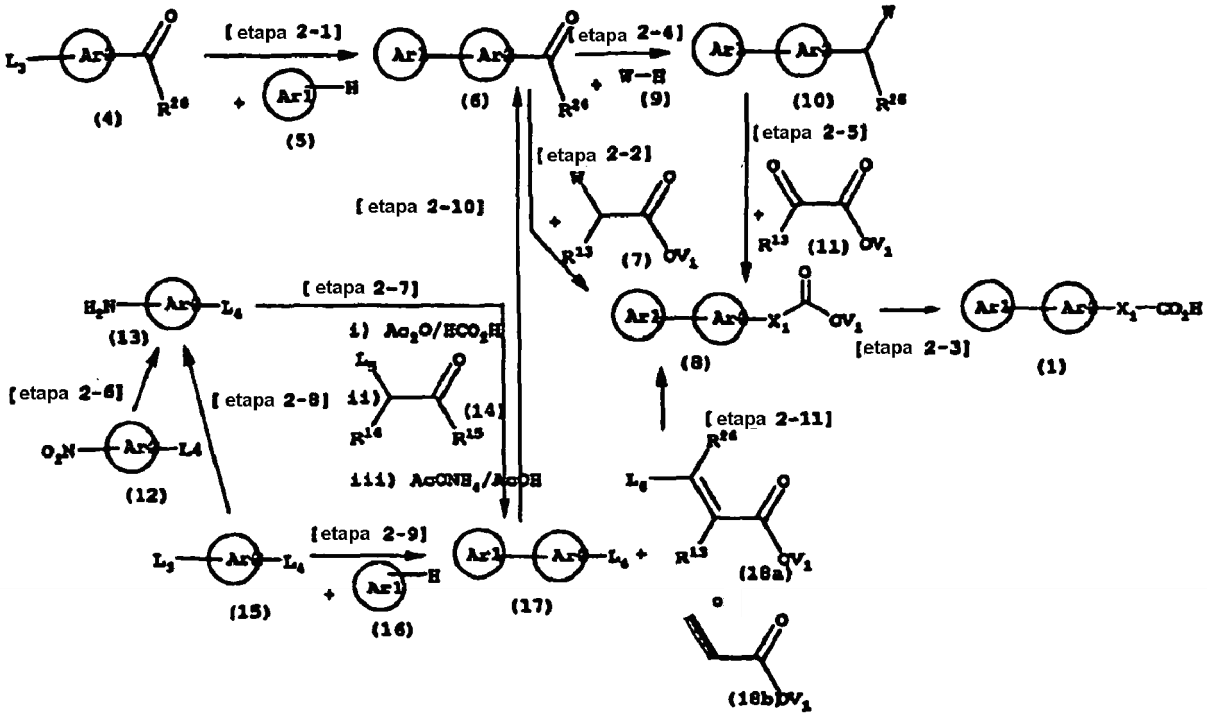
[Preparación del compuesto (2a)]

El compuesto (2a) es asequible comercialmente o se puede preparar por medio de un método conocido por un experto en la técnica (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosel

(Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Septiembre de 1992, págs. 363-482; y Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 20, Yuki Gosel (Organic Synthesis) [II], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Julio de 1992, págs. 1-110, por ejemplo).

[Preparación del compuesto ácido carboxílico (1)]

[Fórmula 40]



En la fórmula, Ar_1, Ar_2 y X_1 se definen como antes; V_1 representa un grupo protector para un grupo carboxílico tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo alilo, un grupo trifenilmetilo, un grupo terc-butilo o un grupo terc-butildimetilsililo; L_3 y L_6 cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, un grupo trialquilestaño o un grupo eliminable tal como un grupo ácido borónico o boronato; L_4 representa un grupo formilo, un grupo alcanoilo tal como un grupo acetilo, un grupo alcoxicarbonilo tal como un grupo éster metílico, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, un grupo trialquilestaño o un grupo ácido borónico o boronato; L_5 representa un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato; W representa un grupo fosfato tal como un grupo a dietilfosfonilo, un grupo difenilfosfonilo o un grupo bis(2,2,2-trifluoroetil)fosfonilo, una sal de fosfonio tal como bromuro de trifenilfosfonio o un grupo sililo tal como un grupo treimetilsililo; y R_{26}, R_{13}, R_{14} y R_{15} representan cada uno un grupo seleccionado del anterior Grupo de Sustituyentes A3.

El compuesto ácido carboxílico (1) se prepara por medio de hidrólisis de un compuesto éster (8) de acuerdo con la Etapa 2-3. Específicamente, la Etapa 2-3 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está específicamente limitada en tanto que las condiciones de reacción sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 22, Yuki Gosel (Organic Synthesis) [IV], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Noviembre 1992, págs. 6-11, por ejemplo). Preferiblemente, un compuesto éster (8) se agita en un disolvente en presencia de 1,0 a 100,0 equivalentes de una base o ácido con respecto al compuesto éster (8), por ejemplo. La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio y carbonato de bario. El ácido utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitado específicamente. Los ejemplos preferibles del ácido incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico; y ácidos de Lewis tales como tricloruro de boro. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la

disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol y etilenglicol; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano; agua; y una mezcla de los mismos. En el caso de la hidrólisis ácida, se puede utilizar como disolvente un ácido orgánico tal como ácido acético o ácido fórmico. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 100°C, por ejemplo.

En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

[Preparación del compuesto éster (8)]

El compuesto éster (8) se puede preparar como se ha mostrado por medio de la anterior fórmula de reacción, pero la preparación no está limitada a la misma. Específicamente, el compuesto éster (8) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto (4) con un compuesto (5) en la Etapa 2-1para obtener un compuesto carbonílico (6) y a continuación condensando el compuesto carbonílico (6) por medio de una reacción de condensación tal como la reacción de Homer-Emmons, la reacción de Wittig o la reacción de Peterson en la Etapa 2-2, por ejemplo. Alternativamente, el compuesto éster (8) se puede preparar preparando un compuesto (10) a partir de un compuesto carbonílico (6) en la Etapa 2-4 y condensando el compuesto (10) con un compuesto (11) por medio de una reacción de condensación tal como la reacción de Homer-Emmons, la reacción de Wittig o la reacción de Peterson en la Etapa 2-5. Alternativamente, el compuesto éster (8) se puede preparar formando Ar_1 en un compuesto (17) a partir de un compuesto amínico (13) como sustancia de partida a través de una reacción de tres etapas en la Etapa 2-7 y realizando a continuación la reacción de acoplamiento del compuesto (17) con un compuesto (18a) o compuesto (18b) de acuerdo con la Etapa 2-11. El compuesto éster (8) se puede preparar convirtiendo un compuesto (15) como sustancia de partida en un compuesto (17) de acuerdo con la Etapa 2-9 y a continuación sometiendo el compuesto (17) a la Etapa 2-11.

[Conversión del compuesto carbonílico (6) en el compuesto éster (8) y conversión del compuesto (10) en el compuesto éster (8)]

Un compuesto carbonílico (8) se puede convertir en el compuesto éster (8) y un compuesto (10) se puede convertir en el compuesto éster (8) por medio de un método conocido por un experto en la técnica. Por ejemplo, el compuesto éster (8) se puede preparar a partir de un compuesto carbonílico (6) y un compuesto (7) de acuerdo con la Etapa 2-2. Alternativamente, el compuesto éster (8) se puede preparar a partir de un compuesto (10) y un compuesto (11) de acuerdo con la Etapa 2-5. Específicamente, reacción de acoplamiento en la Etapa 2-2 o la Etapa 2-5 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está específicamente limitada en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido para los expertos en la técnica. Los ejemplos preferibles del método incluyen la reacción de Wittig, la reacción de Homer-Emmons y la reacción de Peterson (véase Shin Jikken Kagaku Koza (Courses In Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosel (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Junio de 1992, págs. 57-85, por ejemplo).

En la reacción de Wittig, un compuesto (7) o compuesto (10), donde W representa una sal de fosfonio, y de 0,5 a 2,0 equivalentes de un compuesto carbonílico (6) o un compuesto (11) con respecto al compuesto (7) o compuesto (10) se agitan preferiblemente en un disolvente en presencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (7) o compuesto (10), por ejemplo. Esta reacción puede ser un método en el que se tratan en primer lugar un compuesto (7) o compuesto (10) y una base para formar un iluro de fósforo y a continuación se añade un compuesto carbonílico (6) o un compuesto (11) al iluro**;** o un método en el que se añade una base en presencia de un compuesto. (7) o compuesto (10) y un compuesto carbonílico (6) o un compuesto (11). Esta reacción se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente desde el punto de vista de la operatividad y la eficacia de agitación. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y la base utilizada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como nitrometano, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfoxido; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; disolventes halogenados tales como cloroformo y cloruro de metileno; agua, y una mezcla disolvente de los mismos. La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y el disolvente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina y diazabiciclononeno; metales orgánicos tales como butil litio y diisobutilamiduro de litio; e hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de -78 a 150°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no

deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

En la reacción de Homer-Emmons, un compuesto (7) o compuesto (10), donde W representa un grupo fosfito, y de 0,5 a 2,0 equivalentes de un compuesto carbonílico (6) o un compuesto (11) con respecto al compuesto (7) o compuesto (10) se agitan preferiblemente en un disolvente en presencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (7) o compuesto (10), por ejemplo. Esta reacción puede ser un método en el que se tratan en primer lugar un compuesto (7) o compuesto (10) y una base para formar un carbanión y a continuación se añade un compuesto carbonílico (6) o un compuesto (11) al carbanión; o un método en el que se añade una base en presencia de un compuesto (7) o compuesto (10) y un compuesto carbonílico (6) o un compuesto (11). Esta reacción se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente desde el punto de vista de la operatividad y la eficacia de agitación. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y la base utilizada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfoxido; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; agua, y una mezcla disolvente de los mismos. La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y el disolvente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio:bases orgánicas tales como trietilamina, piridina y diazabiciclononeno; metales orgánicos tales como butil litio y diisobutilamiduro de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y sales de amonio de metales alcalinos tales como amiduro de sodio. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de -78 a 150°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

En la reacción de Peterson, un compuesto (7) o compuesto (10), donde W representa un grupo sililo, y de 0,5 a 2,0 equivalentes de un compuesto carbonílico (6) o un compuesto (11) con respecto al compuesto (7) o compuesto (10) se agitan preferiblemente en un disolvente en presencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (7) o compuesto (10), por ejemplo. Esta reacción puede ser un método en el que se tratan en primer lugar un compuesto (7) o compuesto (10) y una base para formar un carbanión y a continuación se añade un compuesto carbonílico (6) o un compuesto (11) al carbanión; o un método en el que se añade una base en presencia de un compuesto (7) o compuesto (10) y un compuesto carbonílico (6) o un compuesto (11). Esta reacción se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente desde el punto de vista de la operatividad y la eficacia de agitación. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y la base utilizada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfoxido; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano,1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; agua, y una mezcla disolvente de los mismos. La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y el disolvente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina y diazabiciclononeno; metales orgánicos tales como butil litio y diisobutilamiduro de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y sales de amonio de metales alcalinos tales como amiduro de sodio. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de -78 a 150°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

[Conversión del compuesto (17) en el compuesto éster (8)]

Un compuesto (17) se puede convertir en el compuesto éster (8) por medio de un método conocido por un experto en la técnica. El compuesto éster (8) se puede preparar a partir de un compuesto (17) junto con un compuesto (18a) o compuesto (18b) de acuerdo con la Etapa 2-11, por ejemplo. Específicamente, la reacción de acoplamiento en la Etapa 2-11 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido para los expertos en la técnica. Los ejemplos preferibles del método incluyen la reacción Mizoroki-Heck (véase R.F. Heck, "Org. Reactions.", 1982, vol. 27, págs. 345, por ejemplo), la reacción de Suzuki-Miyaura (véase A. Suzuki, "Chem. Rev.", 1995, vol. 95, págs. 2457, por ejemplo), la reacción de Sonogashira (véase K. Sonogashlra, 'Comprehensive Organic Synthesis', 1991, vol. 3, págs. 521) y la reacción de acoplamiento de Stille (véase J.K. Stille, "Angew. Chem.

Int. Ed. Engl.", 1988, vol. 25, págs. 508, por ejemplo).

En la reacción de Mizoroki-Heck, un compuesto halogenado o un compuesto triflato (17), donde L_4 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, se acopla preferiblemente con 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto alqueno (18a; donde L_6 es un átomo de hidrógeno) con respecto al compuesto (17) en presencia de 0,01 a 0,2 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (17), por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente desde el punto de vista de la operatividad y la eficacia de agitación. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y el catalizador metálico de transición utilizado, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón. El catalizador metálico de transición es preferiblemente un complejo de paladio, por ejemplo, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). También es preferible añadir apropiadamente un ligando de fósforo (preferiblemente trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, tri-terc-butilfosfina o 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, por ejemplo) con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. Se puede lograr un resultado preferible en presencia de una base. La base no está limitada específicamente en tanto que la base se utilice en una reacción de acoplamiento similar a esta reacción. Los ejemplos preferibles de la base incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N,N-diciclohexilmetilamina y cloruro de tetrabutilamonio. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida.

En la reacción de Suzuki-Miyaura, un compuesto halogenado o un compuesto o trifluorometanosulfonato (17), donde L_4 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, se acopla preferiblemente con 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto ácido borónico o un compuesto boronato (18a; donde L_6 es un grupo ácido borónico o boronato) con respecto al compuesto (17) en presencia de 0,01 a 0,5 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (17), por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente desde el punto de vista de la operatividad y la eficacia de agitación. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y el catalizador metálico de transición utilizado, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, agua y una mezcla disolvente de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 200°C. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. El catalizador metálico de transición es preferiblemente un complejo de paladio conocido, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Se puede añadir apropiadamente un ligando de fósforo (preferiblemente trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, triciclohexilfosfina, o tri-terc-butilfosfina, por ejemplo) con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. También se puede añadir apropiadamente una sal de amonio cuaternario, preferiblemente cloruro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrabutilamonio, por ejemplo, con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. En esta reacción, se puede lograr un resultado preferible en presencia de una base. La base utilizada en este momento varía de acuerdo con la sustancia de partida, el disolvente utilizado y similares, y no está limitada específicamente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de bario, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y fosfato de potasio. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. En esta reacción, el compuesto éster (8) deseado se puede obtener eficazmente incluso cuando el compuesto (18a) es un compuesto haluro o trifluorometanosulfonato, donde L_6 es a un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo trifluorometanosulfonato, por ejemplo, y el compuesto (17) es un compuesto ácido borónico o un compuesto boronato, donde L_4 es un grupo ácido borónico o boronato, por ejemplo.

Las condiciones de reacción en la reacción de Sonogashira varían de acuerdo con la sustancia de partida, el disolvente y el catalizador metálico de transición, y no están limitadas específicamente en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido para los expertos en la técnica. Preferiblemente, un compuesto (17), donde L_4 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, y de 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto alquino (18b) con respecto al compuesto (17) se agitan en un disolvente, por ejemplo. Los ejemplos preferibles del disolvente utilizado incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfoxido. Los ejemplos más preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1-metil-2-pirrolidona y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la

temperatura ambiente a 150 °C. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. El catalizador metálico de transición es preferiblemente 0,01 a 0,5 equivalentes con respecto al compuesto (17) de un complejo de paladio conocido, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Se puede añadir apropiadamente un ligando de fósforo (preferiblemente trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina o tri-terc-butilfosfina, por ejemplo), por ejemplo, con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. En la reacción, se puede añadir un haluro metálico o una sal de amonio cuaternario, preferiblemente yoduro de cobre (I), cloruro de litio, fluoruro de tetrabutilamonio u óxido de plata (I), por ejemplo. Se puede lograr un resultado preferible en presencia de una base. La base utilizada aquí no está limitada específicamente en tanto que la base se utilice en una reacción de acoplamiento similar a esta reacción. Los ejemplos preferibles de la base incluyen disolventes alcalinos tales como dietilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piperidina y piridina.

En la reacción de acoplamiento de Stille, un compuesto de trialquilestaño (17), donde L_4 representa un grupo alquilestaño, y de 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto haluro o trifluorometanosulfonato (18a), donde L_6 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo trifluorometanosulfonato, con respecto al compuesto (17) se agitan preferiblemente en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,2 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (17), por ejemplo. Es preferible utilizar apropiadamente de 0,1 a 5,0 equivalentes de haluro de cobre (I) o/y cloruro de litio con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. Los ejemplos preferibles del disolvente utilizado en esta reacción incluyen tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona y dimetilsulfoxido. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C. El catalizador metálico de transición preferible es un complejo de paladio, preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), por ejemplo, y más preferiblemente tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencili-deneacetona)dipaladio (0), por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida.

[Preparación de compuesto carbonílico (6)]

El compuesto carbonílico (6) se puede preparar a partir de un compuesto (4) como sustancia de partida de acuerdo con la Etapa 2-1, por ejemplo. Específicamente, la Etapa 2-1 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido para los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto (4) y de 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto (5) con respecto al compuesto (4) se agitan en un disolvente en presencia o ausencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (4) (véase D.D. Davey et al., "J. Med. Chem.", 1991, vol. 39, págs. 2671-2677). Los ejemplos preferibles de la base utilizada incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de bario, piridina, lutidina y trietilamina. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilsulfoxido, N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidina. Opcionalmente, las base se pueden utilizar como disolvente. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

El compuesto carbonílico (6) también se puede preparar a partir de un compuesto (17) como sustancia de partida de acuerdo con la Etapa 2-10, por ejemplo. Específicamente, la Etapa 2-10 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está específicamente limitada en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido para los expertos en la técnica. Por ejemplo, es posible utilizar un método de dos fases para convertir un compuesto (17), donde L_4 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, en un compuesto vinílico por medio de la reacción de acoplamiento de Stille utilizando de 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto de vinilestaño con respecto al compuesto (17) y a continuación oxidando el ácido carboxílico por medio de una reacción de oxidación con ozono (véase S.S. Chandran et al., "Bloorg. Med. Chem. Lett.", 2001, vol. 11, págs. 1493-1496, por ejemplo). También es posible utilizar una reacción de inserción de monóxido de carbono utilizando un catalizador metálico de transición (véase T. Okano et al., "Bull. Chem. Soc. Jpn.", 1994, vol. 67, págs. 2329-2332, por ejemplo).

[Preparación del compuesto (4)]

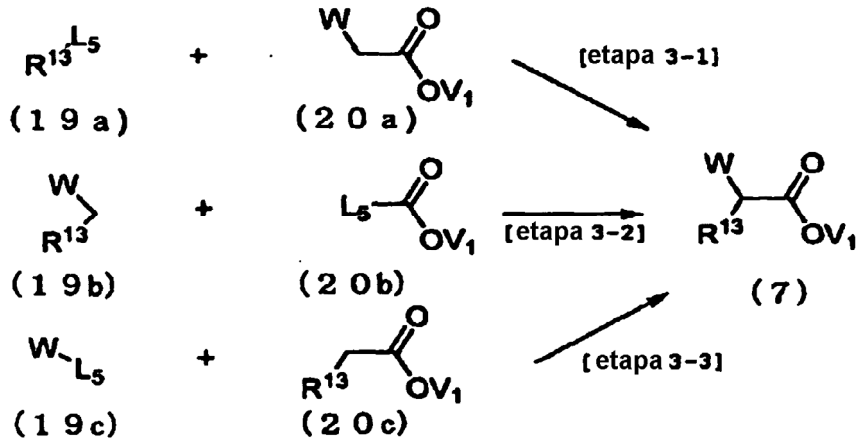
El compuesto (4) es asequible comercialmente o se puede obtener por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica. Si no fuera asequible comercialmente, el compuesto preferible (4), donde L_3 representa un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, se puede obtener oxidando un compuesto alcohólico correspondiente por medio de una reacción de oxidación conocida para un experto en la técnica; o el compuesto carbonílico se puede obtener reduciendo un compuesto éster correspondiente por medio de una reacción de reducción conocida.

[Preparación del compuesto (5)]

El compuesto (5) utilizado en esta etapa es asequible comercialmente o se puede obtener por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica. (véase M.Komoto et al., "Agr. Biol. Chem.", 1988, vol. 32, págs. 983-987; o J.M. Kokosa et al., "J.Org.Chem.", 1983, vol. 48, págs. 3605-3607, por ejemplo).

[Preparación del compuesto (7)]

[Fórmula 41]



En la fórmula R^{13}, W, L_5 y V_1 se definen como antes.

La fórmula de reacción anterior muestra un ejemplo de un método para la preparación de un compuesto fosfonato (7). Específicamente, el compuesto fosfonato (7) es asequible comercialmente o se puede obtener por medio de un método mostrado en la Etapa 3-1 a la Etapa 3-3 anteriores y conocido por un experto en la técnica (véase C. Patois et al., "Synth. Commun.", 1991, vol. 22, págs. 2391; o J.A. Jackson et al., "J. Org. Chem", 1989, vol. 20, pág. 5556, por ejemplo). La Etapa 3-1 es una etapa para obtener el compuesto fosfonato (7) deseado agitando un compuesto fosfonato (20a) y de 1,0 a 2,0 equivalentes de un compuesto haluro de alquilo (19a) con respecto al compuesto fosfonato (20a) en un disolvente en presencia de 1,0 a 1,5 equivalentes de una base con respecto al compuesto fosfonato (20a) para introducir R_{13}, por ejemplo. La Etapa 3-2 es una etapa para obtener el compuesto fosfonato (7) deseado agitando un compuesto fosfonato (19b) y de 1,0 a 2,0 equivalentes de un compuesto formiato halogenado (20b) con respecto al compuesto fosfonato (19b) en un disolvente en presencia de 1,0 a 1,5 equivalentes de una base con respecto al compuesto fosfonato (19b). La Etapa 3-3 es una etapa para obtener el compuesto fosfonato (7) deseado agitando un compuesto haluro de ácido fosfónico (19c) y de 1,0 a 2,0 equivalentes de un compuesto éster (20c) con respecto al compuesto haluro de ácido fosfónico (19c) en un disolvente en presencia de 1,0 a 1,5 equivalentes de una base con respecto al compuesto haluro de ácido fosfónico (19c). La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidruro de sodio, n-butil litio, diisopropilamiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio y bis(trimetilsilil)amiduro de sodio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen hexano, tolueno, éter dietílico, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, triamiduro de ácido hexametilfosfórico y una mezcla disolvente de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de -78°C a 100°C. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización. El compuesto fosfonato (7) deseado se puede obtener eficazmente por medio de la modificación de R_{13} mediante un mecanismo conocido por un experto en la técnica.

El compuesto haluro de alquilo (19a), el compuesto fosfonato (19b), el compuesto haluro de ácido fosfónico (19c), el compuesto fosfonato (20a), el compuesto formiato halogenado (20b) y el compuesto éster (20c) utilizados en esta

etapa son asequibles comercialmente o se pueden obtener por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica.

[Preparación del compuesto (10)]

El compuesto (10) se puede preparar a partir de un compuesto (6) y un compuesto (9) de acuerdo con la Etapa 2-4. Específicamente, la Etapa 2-4 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido por un experto en la técnica (véase Journal of the American Chemistry, 1961, vol. 83, pág. 173, por ejemplo). Preferiblemente, un compuesto (6) y de 1,0 a 10,0 equivalentes de un compuesto (9) con respecto al compuesto (6) se agitan en un disolvente en presencia de 1,0 a 10,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (6), por ejemplo. La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitado específicamente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen bases orgánicas tales como 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno y diisopropilamina; y sales de metales alcalinos tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen hexano, tolueno, éter dietílico, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, triamiduro de ácido hexametilfosfórico y una mezcla disolvente de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de -78°C a 100°C. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

[Preparación del compuesto (9)]

El compuesto (9) utilizado en esta etapa es asequible comercialmente o se puede obtener por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica.

[Preparación del compuesto (11)]

El compuesto (11) utilizado en esta etapa es asequible comercialmente o se puede obtener por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica.

[Preparación del compuesto amínico (13)]

El compuesto amínico (13) es asequible comercialmente o se puede obtener por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica. Preferiblemente, el compuesto se puede preparar a partir de a nitro compuesto (12) como sustancia de partida de acuerdo con la Etapa 2-6. Específicamente, reducción reacción en la Etapa 2-6 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido por un experto en la técnica (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis y Reacción of Organic Compounds) [III], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, págs. 1333-1341, por ejemplo). La reacción es preferiblemente un método de reducción catalítica utilizando un catalizador metálico o un método de reducción utilizando un metal, por ejemplo. El método de reducción catalítica se realiza preferiblemente en una atmósfera de hidrógeno de la presión normal a 100 atm. Los ejemplos preferibles del catalizador metálico utilizado en esta reacción incluyen platino, óxido de platino, negro de platino, níquel Raney y paladio-carbono. El disolvente utilizado en la presente reacción varía de acuerdo con la sustancia de partida, y no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen metanol, etanol, éter dietílico, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo y acetato de etilo. Se puede añadir apropiadamente una sustancia ácida tal como ácido acético o ácido clorhídrico con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. El método de reducción utilizando un metal emplea preferiblemente cinc, hierro o estaño, por ejemplo, y se realiza preferiblemente en condiciones ácidas utilizando ácido clorhídrico, ácido acético o cloruro de amonio, por ejemplo. El disolvente utilizado en la presente reacción varía de acuerdo con la sustancia de partida, y no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen metanol, etanol y 2-propanol. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 100°C. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

El compuesto amínico (13) preferible también se puede preparar a partir de un compuesto (15) como sustancia de

partida que es asequible comercialmente o se puede obtener por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica, de acuerdo con la reacción de acoplamiento en la Etapa 2-8. Específicamente, la reacción de acoplamiento en la Etapa 2-8 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está específicamente limitada en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido para los expertos en la técnica. Preferiblemente, por ejemplo, es posible utilizar un método de dos fases para realizar la reacción de acoplamiento de la imina de benzofenona utilizando un catalizador metálico de transición y a continuación realizar un tratamiento mediante la reacción de eliminación de la benzofenona conocido (véase S.L Buchwald et al., Tetrahedron Lett.", 1997, vol. 38, págs. 6367-6370; o J.F. Hartwig et al., "J. Am. Chem. Soc.", 1998, vol. 120, págs. 827-828, por ejemplo). En la reacción de acoplamiento de la imina de benzofenona, un compuesto (15) y de 1,0 a 10,0 equivalentes de la imina de benzofenona con respecto al compuesto (15) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,2 equivalentes de un catalizador con respecto al compuesto (15). Los ejemplos del catalizador que se puede utilizar incluyen complejos de paladio conocidos tales como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0); y catalizadores de níquel conocidos tales como (1,5-ciclooctadieno)níquel (0). Preferiblemente, se pueden añadir apropiadamente un ligando de fósforo tal como trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, tri-terc-butilfosfina, 2-(di-terc-butilfosfinobifenilo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1,2-bis(difenilfosfino)etano o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente, por ejemplo. Se puede lograr un resultado preferible en presencia de una base. La base utilizada no está específicamente limitada en tanto que la base se utilice en una reacción de acoplamiento similar a esta reacción. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de bario, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio y terc-butóxido de potasio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y el catalizador metálico de transición utilizado, y no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 100°C, por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón. Se puede utilizar un método conocido por un experto en la técnica para el tratamiento después de la segunda fase (véase T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981). Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

En el compuesto amínico (13) preferible, L_4 se puede modificar por medio de un método conocido por un experto en la técnica, y un átomo de hidrógeno en L_4 se puede convertir preferiblemente en un sustituyente halógeno (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosel To Hannou (Synthesis y Reaction of Organic Compounds) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Noviembre de 1977, págs. 354-360, por ejemplo).

[Preparación del nitrocompuesto (12)]

El nitrocompuesto (12) es asequible comercialmente o se puede obtener por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica. Si no fuera asequible comercialmente, el compuesto preferible (12), donde L_4 representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, se puede obtener eficazmente a partir del precursor correspondiente por medio de una reacción de nitración conocida para un experto en la técnica (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 14, Yuki Kagobutsu No Gosel To Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compounds) [III], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Febrero de 1978, págs. 1261-1300, por ejemplo).

[Preparación del compuesto (17)]

El compuesto (17) se puede obtener por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica. Preferiblemente, el compuesto (17) se puede preparar i) a partir de un compuesto (15) como sustancia de partida de acuerdo con la Etapa 2-9 o II) a partir de un compuesto amínico (13) como sustancia de partida de acuerdo con la Etapa 2-7, por ejemplo.

En el caso de i), la Etapa 2-9 se realiza mediante el mismo método que en la anterior Etapa 2-1.

En el caso de II), un compuesto amínico (13) se puede convertir eficazmente en el compuesto (17) en la Etapa 2-7 tratando el compuesto amínico (13) con una mezcla disolvente de anhídrido acético y ácido fórmico en una primera fase, condensando el compuesto con un compuesto (14) en condiciones alcalinas en una segunda fase, y calentando el producto condensado con acetato de amonio y ácido acético en una tercera fase, por ejemplo. En la primera fase, un compuesto (13) se agita en una mezcla disolvente de 2,0 a 10,0 equivalentes de anhídrido acético con respecto al compuesto (13) y de 10,0 a 20,0 equivalentes de ácido fórmico con respecto al compuesto (13) de la temperatura de refrigeración con hielo a 50°C. En la segunda fase, se utilizan preferiblemente de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (13). Los ejemplos de la base incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, n-butil litio, diisopropilamiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio y bis(trimetilsilil)amiduro de sodio. El disolvente utilizado en la presente reacción varía

de acuerdo con la sustancia de partida, y no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetilsulfoxido y N,N-dimetilformamida. Preferiblemente, se pueden añadir yoduro de potasio o yoduro de sodio, por ejemplo, con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 100°C, por ejemplo. En la tercera fase, el producto condensado se trata preferiblemente en una mezcla de 5,0 a 10,0 equivalentes de acetato de amonio con respecto al compuesto (13) y 10,0 a 20,0 equivalentes de ácido acético con respecto al compuesto (13) de 50 a 100°C. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

El compuesto (14) utilizado en la segunda fase de esta etapa es asequible comercialmente o se puede obtener por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica. Si no fuera asequible comercialmente, el compuesto preferible (14) se puede preparar a partir de un compuesto carbonílico correspondiente por medio de una reacción de halogenación conocida para un experto en la técnica (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol, 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Junio de 1992, págs. 363-482, por ejemplo).

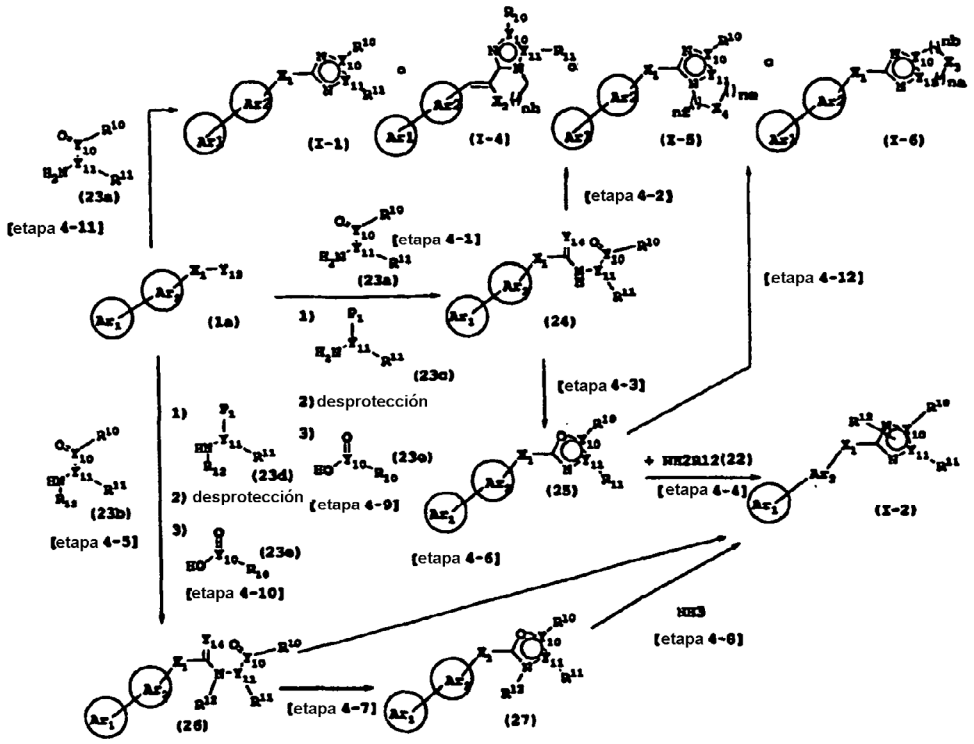
L_4 en el compuesto (17) se puede modificar mediante un mecanismo conocido por un experto en la técnica, y se puede convertir preferiblemente, por ejemplo, en un grupo yodo (véase S.L. Buchwald et al., "J. Am. Chem. Soc." 2002, vol. 124, págs. 14844-14845, por ejemplo), un grupo alquil(inferior)estaño (véase J. Marti et al., "Synth. Commun.", 2000, vol. 30, págs. 3023-3030, por ejemplo) o un grupo boro (véase N. Miyaura et al., "J. Org. Chem.", 1995, vol. 60, págs. 7508-7510, por ejemplo). Los compuestos (18a) y (18b) son asequibles comercialmente o se puede obtener por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica.

El compuesto de fórmula general (I-1), fórmula general (I-2) o fórmula general (I-4), donde dos de R^{10}, R^{11} y R^{12} forman un anillo, se puede preparar a partir del compuesto (2a) como sustancia de partida, donde R^{10} y R11 forman un anillo, mediante el mismo método que antes. Cuando el método de antes se realiza utilizando el compuesto (2a) como sustancia de partida, donde R^{10} o R^{11} representa un grupo alquilo sustituido con un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, el compuesto de fórmula general (I-1), fórmula general (I-2) o fórmula general (I-4), donde dos de R^{10}, R^{11} y R^{12} forman un anillo, se puede preparar en la Etapa 1-2, la Etapa 1-5, la Etapa 1-6 o la Etapa 1-7.

[Método de Preparación General 2]

El Método de Preparación General 2 utilizado típicamente para el compuesto de fórmula general (I) de la presente invención se describirá más abajo.

[Fórmula 42]



En la fórmula, Ar_1 , Ar_2, X_1, X_2, X_3, X_4, Y_{10}, Y_{11}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, na, nb, nh, nf y ne se definen como antes; Y_{13} representa un grupo carboxilo, un grupo éster, un grupo tioéster, un grupo ditioéster, un grupo nitrilo, un grupo tioiminoéter o un grupo iminoéter; Y_{14} representa un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre; y P_1 representa un grupo protector para un grupo amino tal como un grupo metilcarbamato, un grupo bencilcarbamato, un grupo terc-butilcarbamato, un grupo alilo, un grupo acetilo o un grupo formilo.

El Método de Preparación General anterior 2 incluye un método para hacer reaccionar un compuesto (1a) con un compuesto amínico (23a) o el compuesto amínico (23b) de acuerdo con la Etapa 4-1 o la Etapa 4-5 para convertir el compuesto (1a) en un compuesto (24) o compuesto (26), o convertir un compuesto (1a) en un compuesto (24) o compuesto (26) de acuerdo con la Etapa 4-9 o la Etapa 4-10 que es una reacción de tres fases que incluye desprotección, y reacción adicional del compuesto resultante (24) o compuesto (26) con amoníaco, una sal de amonio o formamida en la Etapa 4-2 o la Etapa 4-6 para preparar un compuesto de fórmula general (I-1), fórmula general (I-2), fórmula general (I-4), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6); un método para convertir de una vez un compuesto (24) o compuesto (26) en un compuesto de oxazol (25) o un compuesto (27) mediante una reacción de deshidratación en la Etapa 4-3 o la Etapa 4-7, y hacer reaccionar a continuación el compuesto de oxazol (25) o el compuesto (27) con amoníaco, una sal de amonio, formamida o un compuesto amínico (22) en la Etapa 4-4, la Etapa 4-8 o la Etapa 4-12 para preparar un compuesto de fórmula general (I-1), fórmula general (I-2), fórmula general (I-4), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6); y un método para hacer reaccionar un compuesto (1a) con un compuesto amínico (23a) de acuerdo con la Etapa 4-11 para preparar un compuesto de fórmula general (I-1), fórmula general (I-4), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6).

[Preparación del compuesto de fórmula general (I-2)]

El compuesto de fórmula general (I-2) se puede preparar i) haciendo reaccionar un compuesto (26) en presencia de un ácido o una base y opcionalmente en presencia de amoníaco, una sal de amonio, formamida o similares de acuerdo con la Etapa 4-6. El compuesto de fórmula general (I-2) también se puede preparar ii) haciendo reaccionar un compuesto (25) o compuesto (27) con un compuesto amínico (22), amoníaco, una sal de amonio, formamida o similares de acuerdo con la Etapa 4-4 o la Etapa 4-8.

El método i), específicamente, la Etapa 4-6 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está específicamente limitado en tanto que las condiciones de reacción sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos (véase Heterocyclic Compounds, Vol. 5, Wiley, New York, N.Y. 1957, págs. 503; y Journal of Heterocyclic Chemistry, 1982, vol. 19, págs. 193, por ejemplo). Preferiblemente, un compuesto (26), donde Y_{14} representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, se agita en un disolvente en presencia de 1,0 a 100,0 equivalentes de amoníaco, una sal de amonio tal como acetato de amonio

o carbonato de amonio o formamida con respecto al compuesto (26), por ejemplo. El disolvente utilizado no está limitado específicamente con tal que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dietílico, disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y cloroformo; disolventes alcohólicos tales como alcohol amílico y alcohol isopropílico; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; disolventes no polares tales como tolueno, benceno y diclorobenceno; ácidos orgánicos tales como ácido acético; agua, y una mezcla de los mismos. La formamida se puede utilizar como disolvente. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 200°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

Alternativamente, un compuesto (26), donde Y_4 representa un átomo de nitrógeno, se agita en un disolvente en presencia o ausencia de 0,1 a 10 equivalentes de un ácido, una base o una sal orgánica con respecto al compuesto (26). Los ejemplos preferibles del ácido, la base o la sal orgánica utilizados incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico;bases orgánicas tales como piridina y dimetilaminopiridina; y sales orgánicas tales como p-toluenosulfonato piridinio e hidróxido de tetrabutilamonio. El disolvente utilizado no está limitado específicamente con tal que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente que se puede utilizar incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dietílico; disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y cloroformo; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, alcohol amílico y alcohol isopropílico; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; disolventes no polares tales como tolueno, benceno y diclorobenceno; agua, y una mezcla de los mismos. El ácido, la base o la sal orgánica anteriores se pueden utilizar como disolvente. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 200°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

El método ii), específicamente, la Etapa 4-4 o la Etapa 4-8 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitado específicamente en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos (véase Heterocyclic Compounds, vol. 5, Wiley, New York, N.Y. 1950, pág. 214; y The Journal of Organic Chemistry, 1962, vol. 27, págs. 3240, por ejemplo). Por ejemplo, un compuesto de oxazol (25) o un compuesto (27) y de 1,0 a 100,0 equivalentes de un compuesto amínico (22), amoníaco, una sal de amonio tal como acetato de amonio o carbonato de amonio o formamida con respecto al compuesto (25) o compuesto (27) se agitan en un disolvente. El disolvente utilizado no está limitado específicamente con tal que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dietílico, disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y cloroformo; disolventes alcohólicos tales como alcohol amílico y alcohol isopropílico; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; disolventes no polares tales como tolueno, benceno y diclorobenceno; ácidos orgánicos tales como ácido acético; agua, y una mezcla de los mismos. La fuente de amina que se va a hacer reaccionar se puede utilizar como disolvente.

La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 200°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización. El compuesto amínico (22) utilizado en esta etapa es asequible comercialmente o se puede obtener por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica.

[Preparación del compuesto de fórmula general (I-1), fórmula general (I-4), fórmula general (I-5) y fórmula general (I-6)]

El compuesto de fórmula general (I-1), fórmula general (I-4), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6) se puede preparar i) haciendo reaccionar un compuesto (24) o compuesto (25) en presencia de amoníaco, una sal de amonio, formamida o similares de acuerdo con la Etapa 4-2 o la Etapa 4-12. El compuesto de fórmula general (I-1), fórmula general (I-4), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-8) también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto (1a) con un compuesto amínico (23a) de acuerdo con la Etapa 4-11.

El método i), específicamente, la Etapa 4-2 o la Etapa 4-12 es el mismo método que en la Etapa 4-8.

El método ii), específicamente, la Etapa 4-11 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está específicamente limitado en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un

método conocido descrito en muchos documentos (véase Journal of the Chemical Society, 1982, pág. 5149; y Journal of Medicinal Chemistry, 1983, vol. 26, pág. 1187, por ejemplo). Por ejemplo, un compuesto (1a), donde Y^{13} representa a un grupo nitrilo, un grupo tioiminoéter o un grupo iminoéter, y de 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto amínico (23a) con respecto al compuesto (1a) se agitan en un disolvente. El disolvente utilizado no está limitado específicamente con tal que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dietílico; disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y cloroformo; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, butanol, alcohol amílico y alcohol isopropílico; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; disolventes no polares tales como tolueno, benceno y diclorobenceno; ácidos orgánicos tales como ácido acético; agua; y una mezcla de los mismos. El rendimiento se puede mejorar cuando se realiza la reacción en presencia de 1,0 a 10,0 equivalentes de una amina orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina o piridina o una sal de metal alcalino tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio con respecto al compuesto (1a). La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 200°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 72 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

[Preparación del compuesto (24) y del compuesto (26)]

El compuesto (24) o el compuesto (26) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto (1a) con un compuesto amínico (23a) o un compuesto amínico (23b) de acuerdo con la Etapa 4-1 o la Etapa 4-5. Específicamente, la Etapa 4-1 o la Etapa 4-5 varían de acuerdo con la sustancia de partida y no están específicamente limitadas en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 22, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [IV], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., November 1992, págs. 137-163; y Organic Synthesis, 1941, I, pág. 5, por ejemplo). Por ejemplo, un compuesto (1a), donde Y_{13} representa un grupo carboxilo, y de 1,0 a 10,0 equivalentes de un compuesto (23a) o compuesto (23b) con respecto al compuesto (1a) se agitan en un disolvente en presencia de 0,1 a 10,0 equivalentes de un agente condensante con respecto al compuesto (1a). El agente condensante utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está específicamente limitado. Los ejemplos preferibles del agente condensante incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, cianofosfonato de dietilo y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico. Preferiblemente, se pueden añadir de 1,0 a 5,0 equivalentes de N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol o dimetilaminopiridina con respecto al compuesto (1 a) con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente, por ejemplo. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y el agente condensante utilizado, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano; y disolventes polares tales como tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura de refrigeración con hielo a 150°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

Alternativamente, un compuesto (1a), donde Y_{13} representa un grupo ciano, imino éter group o un grupo tioiminoéter, y de 1,0 a 100,0 equivalentes de un compuesto amínico (23a) o compuesto amínico (23b) con respecto al compuesto (1 a) se agitan en un disolvente. El disolvente utilizado no está limitado específicamente con tal que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dietílico; disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y cloroformo; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; disolventes no polares tales como tolueno, benceno y diclorobenceno; ácidos orgánicos tales como ácido acético; bases orgánicas tales como piridina; agua; y una mezcla de los mismos. El compuesto amínico (23a) o el compuesto amínico (24b) se pueden utilizar como disolvente. El rendimiento se puede mejorar cuando se utilizan de 0,1 a 1,0 equivalentes de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, un ácido de Lewis tal como trifluoroborato o un ácido orgánico tal como ácido p-toluenosulfónico, o 1,0 a 10,0 equivalentes de una base orgánica tal como trietilamina, piridina y diisopropiletilamina, con respecto al compuesto (1a). La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente 0 a 200°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la

técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

El compuesto (24) o el compuesto (26) también se pueden preparar a partir de un compuesto (1a) de acuerdo con la Etapa 4-9 o la Etapa 4-10. Específicamente, la Etapa 4-9 o la Etapa 4-10 consiste en una reacción de tres fases incluyendo una etapa de desprotección. En una primera fase, un compuesto (1a) se condensa con un compuesto (23c) o compuesto (23d) mediante deshidratación. En una segunda fase, el grupo protector se desprotege. En una tercera fase, el producto condensado se condensa con un compuesto (23e).

La reacción de condensación de la tercera fase se puede llevar a cabo mediante el mismo método que en la Etapa 4-1. La reacción de desprotección de la segunda fase varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está específicamente limitada en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos (véase T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1999, págs. 615-626). Preferiblemente, el compuesto condensado en la primera fase, donde P_1 representa un grupo carbamato de terc-butilo, se agita en un disolvente en presencia de 1,0 a 100,0 equivalentes de un ácido con respecto al compuesto, por ejemplo. Los ejemplos del ácido utilizado incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico. El disolvente utilizado no está limitado específicamente con tal que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetato de etilo, metanol, etanol, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, cloroformo, metanol, alcohol isopropílico, N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de 0 a 100°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

La reacción de condensación de la tercera fase se puede llevar a cabo mediante el mismo método que en la Etapa 4-1.

[Preparación del compuesto (1a)]

El compuesto (1 a) se puede preparar a partir de un compuesto (4) o compuesto (17) mediante el mismo método que en la anterior Etapa 2-1 o la Etapa 2-10.

[Preparación del compuesto (25) y del compuesto (27)]

El compuesto (25) o el compuesto (27) se puede preparar a partir del compuesto (24) o del compuesto (26) mediante una reacción de deshidratación de acuerdo con la Etapa 4-3 o la Etapa 4-7. Específicamente, la Etapa 4-3 o la Etapa 4-7 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos (véase The Chemistry of Heterocyclic Compounds, 45; Wiley, New York, 1986, págs. 1, por ejemplo). Por ejemplo, el compuesto (24) o compuesto (26) se agitan en un disolvente en presencia de 1,0 a 100,0 equivalentes de un reactivo de deshidratación con respecto al compuesto (24) o compuesto (26). El reactivo de deshidratación utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está específicamente limitado. Los ejemplos preferibles del reactivo de deshidratación incluyen oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo, fosgeno, trifosgeno, carbonildiimidazol, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, trifenilfosfina-tetracloruro de carbono, y trifenilfosfina-tetrabromuro de carbono. El disolvente utilizado no está limitado específicamente con tal que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dietílico; disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y cloroformo; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; disolventes no polares tales como tolueno, benceno y diclorobenceno; y una mezcla de los mismos. El reactivo de deshidratación se puede utilizar como disolvente. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente 0 a 200°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

[Preparación del compuesto (23a), compuesto (23b), compuesto (23c), compuesto (23d) y compuesto (23e)]

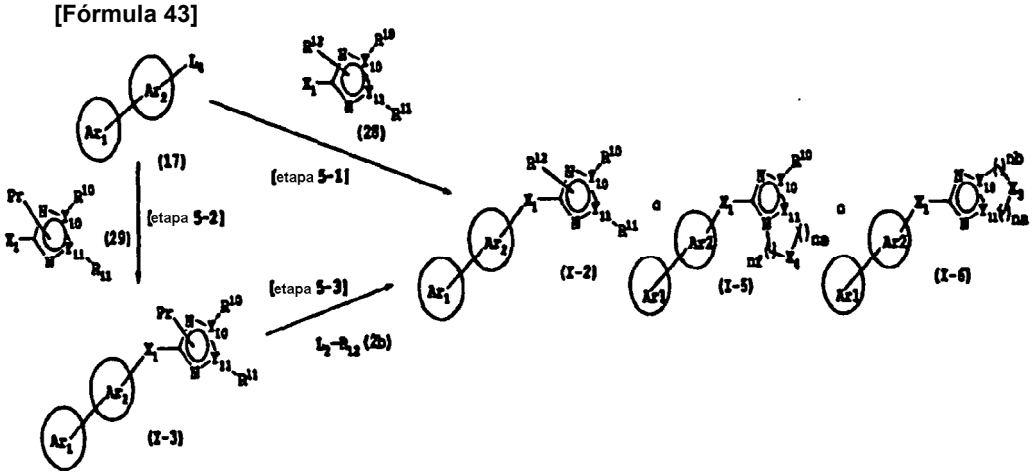
El compuesto (23a), el compuesto (23b), el compuesto (23c), el compuesto (23d) y el compuesto (23e) son asequibles comercialmente o se pueden obtener por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica.

[Método de Preparación General 3]

El Método de Preparación General 3 utilizado típicamente para el compuesto de fórmula general (I) de la presente

invención se describirá más abajo.

[Fórmula 43]



En la fórmula, Ar_1, Ar_2, X_1, X_3, X_4, Y_{10}, Y_{11}. R^{10}, R^{11}, R^{12}, L_2, L_4, na, nb, nf y ne se definen como antes; y Pr representa un grupo protector para un átomo de nitrógeno del heterociclo tal como un grupo tritilo, un grupo metoximetilo, un grupo bencilo o un grupo ácido metanosulfónico.

El Método de Preparación General anterior 3 incluye un método para hacer reaccionar un compuesto (17) con un compuesto heterocíclico (28) en la Etapa 5-1 para preparar un compuesto de fórmula general (I-2), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6); y un método para hacer reaccionar un compuesto (17) con un compuesto heterocíclico (29) que tiene un grupo protector en la Etapa 5-2 para convertir de una vez el compuesto (17) en un compuesto de fórmula general (I-3) que tiene un grupo protector, y desproteger el grupo protector del compuesto de fórmula general (I-3) y hacer reaccionar el compuesto con un compuesto (2b) en la Etapa 5-3 para preparar un compuesto de fórmula general (I-2), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6).

[Preparación de los compuestos de fórmula general (I-2) y (I-3)]

El compuesto de fórmula general (I-2) o (I-3) se puede preparar i) haciendo reaccionar un compuesto (17) con un compuesto (28) o un compuesto (29) de acuerdo con la Etapa 5-1 o la Etapa 5-2. El compuesto de fórmula general (I-2) también se puede preparar ii) desprotegiendo el grupo protector del compuesto de fórmula general (I-3) y haciendo reaccionar a continuación el compuesto con un compuesto (2b) de acuerdo con la Etapa 5-3.

El método i), específicamente, la Etapa 5-1 o la Etapa 5-2 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitado específicamente en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos tal como la reacción de Mizoroki-Heck (véase R.F. Heck, "Org. Reactions.", 1982, vol. 27, pág. 345, por ejemplo) o la reacción de Sonogashira (véase K. Sonogashira, "Comprehensive Organic Synthesis", 1991, vol. 3, pág. 521, por ejemplo).

En la reacción de Mizoroki-Heck, un compuesto (17), donde L_4 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, y de 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto (28) o compuesto (29), donde X_1 representa un grupo alquenilo, con respecto al compuesto (17) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,5 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (17), por ejemplo. El catalizador metálico de transición utilizado es preferiblemente un complejo de paladio, por ejemplo, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Se puede añadir preferiblemente un ligando de fósforo tal como trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, tri-terc-butilfosfina o 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, por ejemplo, con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. Se puede lograr un resultado preferible en presencia de una base. La base utilizada no está limitada específicamente en tanto que la base se utilice en una reacción de acoplamiento similar a esta reacción. Los ejemplos preferibles de la base incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N,N-diciclohexilmetilamina y cloruro de tetrabutilamonio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y el catalizador metálico de transición utilizado, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

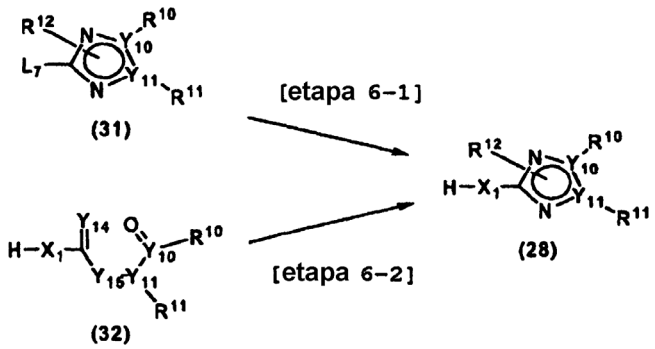
En la reacción de Sonogashira, un compuesto (17), donde L_4 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, y de 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto (28) o compuesto (29), donde X_1 representa un grupo alquinilo, con respecto al compuesto (17) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,5 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (17), por ejemplo. El catalizador metálico de transición utilizado es preferiblemente un complejo de paladio conocido, por ejemplo, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Se puede añadir preferiblemente un ligando de fósforo tal como trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina o tri-terc-butilfosfina, por ejemplo, con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. En la reacción, se puede lograr un buen resultado cuando se añade un haluro metálico o una sal de amonio cuaternario, preferiblemente yoduro de cobre (I), cloruro de litio, fluoruro de tetrabutilamonio u óxido de plata (I), por ejemplo. Se puede lograr un resultado preferible en presencia de una base. La base utilizada aquí no está limitada específicamente en tanto que la base se utilice en una reacción de acoplamiento similar a esta reacción. Los ejemplos preferibles de la base incluyen dietilamina, metilamina, N,N-diisopropiletilamina, piperidina y piridina. Los ejemplos preferibles del disolvente utilizado incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfoxido. Los ejemplos más preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1-metil-2-pirrolidona y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

El método ii), específicamente, la Etapa 5-3 consiste en la reacción de desprotección de la primera fase y la reacción de la segunda fase con un compuesto (2b). La reacción de desprotección de la primera fase varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está específicamente limitada en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos (véase T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis". John Wiley & Sons, Inc., 1999, págs. 615-626). Preferiblemente, el compuesto de fórmula general (I-3) se agita en un disolvente en presencia de 1,0 a 100,0 equivalentes de un ácido o base con respecto al compuesto de fórmula general (1-3), por ejemplo. Los ejemplos preferibles del ácido utilizado incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Los ejemplos preferibles de la base utilizada incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio y hidróxido de potasio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio; y aminas orgánicas tales como amoníaco y metilamina. El disolvente utilizado no está limitado específicamente con tal que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo, metanol, etanol, benceno, tolueno, xileno, cloroformo, cloruro de metileno, agua; y una mezcla de los mismos. Se puede utilizar un ácido o una base como disolvente. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de desprotección, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, por ejemplo.

En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización. La reacción de la segunda fase del compuesto (I-3) con el compuesto (2b) se puede llevar a cabo mediante el mismo método que en la Etapa 1-3.

[Preparación del compuesto (28)]

[Fórmula 44]



En la fórmula, X_1, Y_{10}, Y_{11}, Y_{14}, R^{10}, R^{11} y R^{12} se definen como antes; L_7 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, un grupo trialquilestaño o un grupo eliminable tal como un grupo ácido borónico o un grupo boronato; e Y_{15} representa un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del anterior Grupo de Sustituyentes A4.

El compuesto (28) se puede preparar i) condensando un compuesto (31) con un compuesto alqueno o alquino de acuerdo con la Etapa 6-1. El compuesto (28) también se puede preparar ii) ciclando un compuesto (32) de acuerdo con la Etapa 6-2.

El método i), específicamente, la Etapa 6-1 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está específicamente limitado en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos tales como la reacción de Mizoroki-Heck (véase R.F. Heck, "Org. Reactions.", 1982, vol. 27, pág. 345, por ejemplo), la reacción de Suzuki-Miyaura (véase A. Suzuki, "Chem. Rev.", 1995, vol. 95, pág. 2457, por ejemplo), la reacción de Sonogashira (véase K, Sonogashira, "Comprehensive Organic Synthesis", 1991, vol. 3, pág. 521) o la reacción de acoplamiento de Stille (véase J.K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, vol. 25, pág. 508, por ejemplo).

En la reacción de Mizoroki-Heck, un compuesto (31), donde L_7 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, y de 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto alqueno, donde el compuesto alqueno hace referencia a un compuesto que tiene un enlace doble en la molécula, con respecto al compuesto (31) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,2 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (31), por ejemplo. El catalizador metálico de transición utilizado es preferiblemente un complejo de paladio, por ejemplo, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenactona)dipaladio (0). Se puede añadir preferiblemente un ligando de fósforo tal como trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, tri-terc-butilfosfina o 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, por ejemplo, con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. Se puede lograr un resultado preferible en presencia de una base. La base utilizada no está limitada específicamente en tanto que la base se utilice en una reacción de acoplamiento similar a esta reacción. Los ejemplos preferibles de la base incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N,N-diciclohexil-metilamina y cloruro de tetrabutilamonio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y el catalizador metálico de transición utilizado, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1 -metil-2-pirrolidona y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

En la reacción de Suzuki-Miyaura, un compuesto (31), donde L_7representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, y de 1,0 a 5,0 equivalentes de un ácido alqueno o alquino borónico o un compuesto boronato, donde el ácido borónico o un compuesto boronato hacen referencia a un ácido borónico o un compuesto boronato unidos directamente a un enlace doble o un enlace triple, con respecto al compuesto (31) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,5 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (31), por ejemplo. El catalizador metálico de transición utilizado es preferiblemente un complejo de paladio conocido, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Se puede añadir preferiblemente un ligando de fósforo tal como trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, triciclohexilfosfina o tri-terc-butilfosfina, por ejemplo, con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. También se puede añadir apropiadamente una sal de amonio cuaternario, preferiblemente cloruro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrabutilamonio, por ejemplo, con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. En esta reacción, se puede lograr un resultado preferible en presencia de una base. La base utilizada en este momento varía de acuerdo con la sustancia de partida, el disolvente utilizado y similares, y no está limitada específicamente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de bario, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y fosfato de potasio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y el catalizador metálico de transición utilizado, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, agua y una mezcla disolvente de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 200°C, por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica

de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización. El compuesto deseado (28) se puede obtener también a partir de una combinación del compuesto ácido borónico o un compuesto boronato (31), donde L_7 representa un grupo ácido borónico o un grupo boronato, con un compuesto alqueno halogenado o un compuesto enol trifluorometanosulfonato mediante el mismo método que antes.

En la reacción de Sonogashira, un compuesto (31), donde L_7 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, y de 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto alquino, donde el compuesto alquino hace referencia a un compuesto que tiene HC≡C- en la molécula, con respecto al compuesto (31) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,5 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (31), por ejemplo. El catalizador metálico de transición utilizado es preferiblemente un complejo de paladio conocido, por ejemplo, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Se puede añadir preferiblemente un ligando de fósforo tal como trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina o tri-terc-butilfosfina, por ejemplo, con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. En la reacción, se puede lograr un buen resultado cuando se añade un haluro metálico o una sal de amonio cuaternario, preferiblemente yoduro de cobre (I), cloruro de litio, fluoruro de tetrabutilamonio u óxido de plata (I), por ejemplo. Se puede lograr un resultado preferible en presencia de una base. La base utilizada aquí no está limitada específicamente en tanto que la base se utilice en una reacción de acoplamiento similar a esta reacción. Los ejemplos preferibles de la base incluyen dietilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piperidina y piridina. Los ejemplos preferibles del disolvente utilizado incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfoxido. Los ejemplos más preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1-metil-2-pirrolidona y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferible de la temperatura ambiente a 150°C, por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

En la reacción de acoplamiento de Stille, un compuesto (31), donde L_7 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo trifluorometanosulfonato, y 1,0 equivalentes o más de un compuesto de trialquilestaño , donde el compuesto de trialquilestaño hace referencia a un compuesto de alquilestaño unido directamente a un enlace doble o enlace triple, con respecto al compuesto (31) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,2 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (31), por ejemplo. El catalizador metálico de transición utilizado es preferiblemente un complejo de paladio, por ejemplo, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Se pueden añadir de 0,1 a 5,0 equivalentes de haluro de cobre (I) o/y cloruro de litio con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. Los ejemplos preferibles del disolvente utilizado incluyen tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona y dimetilsulfoxido. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 100°C, por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización. El compuesto deseado (28) se puede obtener también a partir de una combinación del compuesto de estaño (31), donde L_7 representa un grupo trialquilestaño, con un compuesto alqueno halogenado o un compuesto enol trifluorometanosulfonato mediante el mismo método que antes. El compuesto alqueno halogenado hace referencia a un compuesto del cual el átomo de hidrógeno unido al enlace doble en la molécula está sustituido con un átomo de halógeno. El compuesto enol trifluorometanosulfonato hace referencia a un compuesto del cual el átomo de hidrógeno del grupo éster del enol en la molécula está sustituido con un grupo trifluorometanosulfonilo.

El método ii), específicamente, la Etapa 6-2 se puede llevar a cabo mediante el mismo método que en la Etapa 4-2 o la Etapa 4-6.

[Preparación del compuesto (31)]

El compuesto (31) es asequible comercialmente o se prepara por medio de un método conocido por un experto en la técnica. Si no fuera asequible comercialmente, el compuesto (31), donde L_7 es un grupo ácido borónico o un grupo boronato, se puede preparar por medio de un método conocido por un experto en la técnica, por ejemplo, aunque el método varía de acuerdo con la sustancia de partida (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in experimental Chemistry), vol. 22, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VI], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Septiembre de 1992, págs. 61-90, por ejemplo). El compuesto (31), donde L_7 es un grupo trialquilestaño, se puede preparar por medio de un método conocido por un experto en la técnica, aunque el método varía de acuerdo con la sustancia de partida (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 22, Yuki

Gosei (Organic Synthesis) [VI], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Septiembre de 1992, págs. 179-201, por ejemplo).

[Preparación del compuesto (32)]

El compuesto (32) es asequible comercialmente o se prepara por medio de un método conocido por un experto en la técnica. Si no fuera asequible comercialmente, el compuesto (32) se puede preparar mediante el mismo método que en la Etapa 1-1 o la Etapa 4-1, por ejemplo.

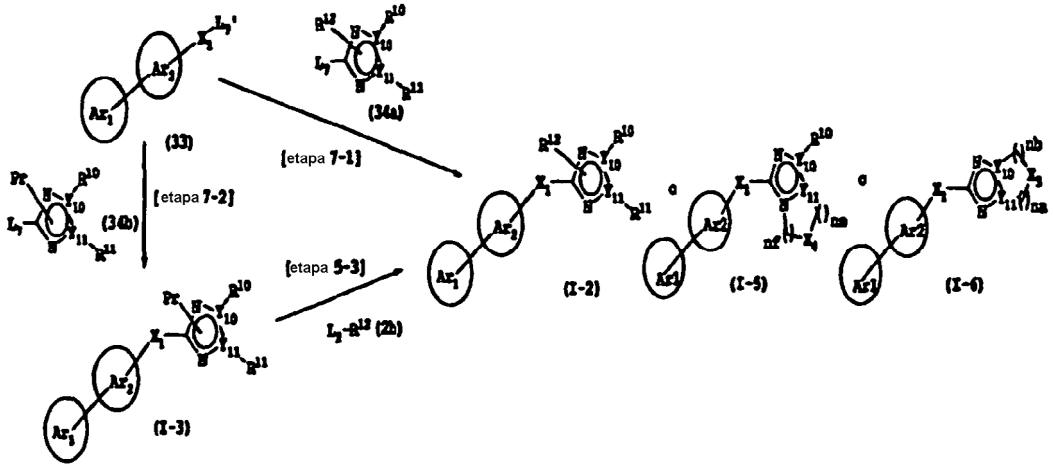
[Preparación del compuesto (29)]

El compuesto (29) es asequible comercialmente o se puede preparar mediante el mismo método que en el caso del compuesto (28) si no fuera asequible comercialmente.
El compuesto de fórmula general (1-5) o fórmula general (1-6) se puede preparar a partir del compuesto (28) o compuesto (29), donde dos de R^{10}, R^{11} y R^{12} forman un anillo como sustancia de partida mediante el mismo método que antes.

[Método de Preparación General 4]

El Método de Preparación General 4 utilizado típicamente para el compuesto de fórmula general (I) de la presente invención se describirá más abajo.

[Fórmula 45]



En la fórmula, Ar_1, Ar_2, X_1, X_3, X_4. Y_{10}, Y_{11}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, L_2, L_7, Pr, na, nb, nf y ne se definen como antes; y $L_{7'}$ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, un grupo trialquilestaño o un grupo eliminable tal como un grupo ácido borónico o boronato.
El Método de Preparación General anterior 4 incluye un método de condensación de un compuesto (33) con un compuesto heterocíclico (34a) en la Etapa 7-1 para preparar un compuesto de fórmula general (I-2), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6); y un método para condensar un compuesto (33) con un compuesto heterocíclico (34b) que tiene un grupo protector en la Etapa 7-2 para convertir el compuesto (33) en un compuesto de fórmula general (I-3) que tiene un grupo protector, y desproteger el grupo protector del compuesto de fórmula general (I-3) y con posterioridad hacer reaccionar el compuesto con un compuesto (2b) en la Etapa 5-3 para preparar un compuesto de fórmula general (I-2), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6).

[Preparación del compuesto de fórmula general (I-2) y compuesto de fórmula general (I-3)]

El compuesto de fórmula general (I-2) o el compuesto de fórmula general (I-3) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto (33) con un compuesto (34a) o compuesto (34b) de acuerdo con la Etapa 7-1 o la Etapa 7-2. Específicamente, la Etapa 7-1 o la Etapa 7-2 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está específicamente limitada en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos. Los ejemplos preferibles del método incluyen la reacción de Mizoroki-Heck (véase R.F. Heck, "Org. Reactions.", 1982, vol. 27, pág. 345, por ejemplo), la reacción de Suzuki-Miyaura (véase A. Suzukl, "Chem. Rev.", 1995, vol. 95, pág. 2457, por ejemplo), la reacción de Sonogashira (véase K. Sonogashira, "Comprehensive Organic Synthesis", 1991, vol. 3, pág. 521) y la reacción de acoplamiento

de Stille (véase J.K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, vol. 25, pág. 508, por ejemplo).

En la reacción Mizoroki-Heck, un compuesto (33), donde $L_{7'}$ representa un átomo de hidrógeno, y X_1 representa un grupo alquenilo, y de 0,5 a 5,0 equivalentes de un compuesto (34a) o compuesto (34b), donde L_7representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, con respecto al compuesto (33) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 1,0 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (33), por ejemplo. El catalizador metálico de transición utilizado es preferiblemente un complejo de paladio, por ejemplo, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Se puede añadir preferiblemente un ligando de fósforo tal como trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, tri-terc-butilfosfina o 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, por ejemplo, con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. Se puede lograr un resultado preferible en presencia de una base. La base utilizada no está limitada específicamente en tanto que la base se utilice en una reacción de acoplamiento similar a esta reacción. Los ejemplos preferibles de la base incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N,N-diciclohexilmetilamina y cloruro de tetrabutilamonio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y el catalizador metálico de transición utilizado, y no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

En la reacción de Suzuki-Miyaura, un compuesto (33), donde $L_{7'}$ representa un grupo ácido borónico o boronato, y de 0,5 a 5,0 equivalentes de un compuesto (34a) o compuesto (34b), donde L_7 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, con respecto al compuesto (33) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 1,0 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (33), por ejemplo. El catalizador metálico de transición utilizado es preferiblemente un complejo de paladio conocido, por ejemplo, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Se puede añadir preferiblemente un ligando de fósforo tal como trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, triciclohexilfosfina o tri-terc-butilfosfina, por ejemplo, con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. Se puede lograr un buen resultado cuando se añade apropiadamente una sal de amonio cuaternario, preferiblemente cloruro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrabutilamonio, por ejemplo. En esta reacción, se puede lograr un resultado preferible en presencia de una base. La base utilizada en este momento varía de acuerdo con la sustancia de partida, el disolvente utilizado y similares, y no está limitada específicamente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de bario, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y fosfato de potasio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y el catalizador metálico de transición utilizado, y no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, agua y una mezcla disolvente de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 200°C, por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización. El compuesto deseado de fórmula general (I-2) o fórmula general (I-3) se puede obtener también a partir de una combinación del compuesto (33), donde L_7 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, con el compuesto (34a) o compuesto (34b), donde L_7 representa un grupo ácido borónico o boronato, mediante el mismo método que antes.

En la reacción de Sonogashira, un compuesto alquino (33), donde $L_{7'}$ representa un átomo de hidrógeno, y X_1 representa un grupo alquinilo, y de 0,5 a 5,0 equivalentes de un compuesto (34a) o compuesto (34b), donde L_7 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, con respecto al compuesto (33) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 1,0 equivalentes de un metal de transición con respecto al compuesto (33), por ejemplo. El catalizador metálico de transición utilizado es preferiblemente un complejo de paladio conocido, por ejemplo, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Se puede añadir preferiblemente un ligando de fósforo tal como trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina o tri-terc-butilfosfina, por ejemplo, con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. En la reacción, se puede lograr un buen resultado cuando se añade un haluro metálico o una sal de amonio cuaternario tal como preferiblemente yoduro de cobre (I), cloruro de litio, fluoruro de

tetrabutilamonio u óxido de plata (I), por ejemplo. Se puede lograr un resultado preferible en presencia de una base. La base utilizada aquí no está limitada específicamente en tanto que la base se utilice en una reacción de acoplamiento similar a esta reacción. Los ejemplos preferibles de la base incluyen dietilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piperidina y piridina. Los ejemplos preferibles del disolvente utilizado incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfoxido y una mezcla de los mismos. Los ejemplos más preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1-metil-2-pirrolidona y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

En la reacción de acoplamiento de Stille, un compuesto (33), donde $L_{7'}$ representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo trifluorometanosulfonato, y de 0,5 a 5,0 equivalentes de un compuesto (34a) o compuesto (34b), donde L_7 representa un grupo alquilestaño, con respecto al compuesto (33) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 1,0 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (33), por ejemplo. El catalizador metálico de transición utilizado es preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), por ejemplo, y más preferiblemente se pueden utilizar apropiadamente tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), por ejemplo. 0,1 a 5,0 equivalentes de haluro de cobre (I) o/y cloruro de litio con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. Los ejemplos preferibles del disolvente utilizado incluyen tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfoxido y una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización. El compuesto deseado de fórmula general (I-2) o fórmula general (I-3) se puede obtener también a partir de una combinación del compuesto (33), donde L_7 representa un grupo trialquilestaño, con el compuesto (34a) o compuesto (35b), donde L_3 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo trifluorometanosulfonato, mediante el mismo método que antes.

[Preparación del compuesto (34a) y compuesto (34b)]

El compuesto (34a) o compuesto (34b) se puede preparar mediante el mismo método que en el caso del compuesto (31).

[Preparación del compuesto (33)]

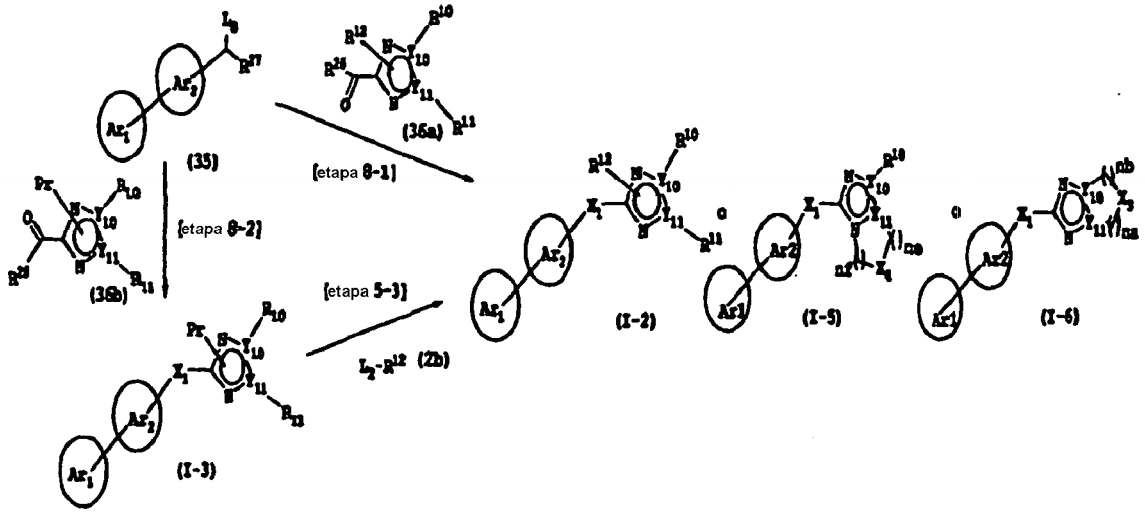
El compuesto (33) se puede preparar a partir de un compuesto (13) o compuesto (15) mediante el mismo método que en la Etapa 2-7 o la Etapa 2-9.

El compuesto de fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6) se puede preparar a partir del compuesto (34a) o el compuesto (34b), donde dos de R^{10}, R^{11} y R^{12} forman un anillo como sustancia de partida mediante el mismo método que antes.

[Método de Preparación General 5]

El Método de Preparación General 5 utilizado típicamente para el compuesto de fórmula general (I) de la presente invención se describirá más abajo.

[Fórmula 46]



En la fórmula, Ar_1, Ar_2, X_1, X_3, X_4, Y_{10}, Y_{11}, R^{26}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, Pr, na, nb, nf, ne y L_2 se definen como antes; L_e representa un grupo fosfito tal como un grupo dietilfosfonilo, una sal de fosfonio tal como bromuro de trifenilfosfonio, un grupo sililo tal como un grupo treimetilsililo, o un grupo carboxilo; y R27 representa un grupo seleccionado del anterior Grupo de Sustituyentes A3.

El Método de Preparación General anterior 5 es un ejemplo de un método para condensar un compuesto (35) con un compuesto heterocíclico (36a) en la Etapa 8-1 para preparar un compuesto de fórmula general (I-2), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6); o un método para hacer reaccionar un compuesto (35) con un compuesto heterocíclico (36b) que tiene un grupo protector en la Etapa 8-2 para convertir de una vez el compuesto (35) en un compuesto de fórmula general (I-3) que tiene un grupo protector, y desproteger el grupo protector del compuesto de fórmula general (I-3) y con posterioridad hacer reaccionar el compuesto con un compuesto (2b) en la Etapa 5-3 para preparar un compuesto de fórmula general (I-2), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6).

[Preparación del compuesto de fórmula general (I-2) y compuesto de fórmula general (I-3)]

El compuesto de fórmula general (I-2) o el compuesto de fórmula general (I-3) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto (35) con un compuesto (36a) o (36b) de acuerdo con la Etapa 8-1 o la Etapa 8-2. Específicamente, la Etapa 8-1 o la Etapa 8-2 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos tales como la reacción de Wittig, la reacción de Homer-Emmons o la reacción de Peterson (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosel (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Junio de 1992, págs. 57-85, por ejemplo).

En la reacción de Wittig, un compuesto (35), donde L_8 representa una sal de fosfonio, y de 0,5 a 2,0 equivalentes de un compuesto carbonílico (36a) o un compuesto (36b) con respecto al compuesto (35) se agitan en un disolvente en presencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (35), por ejemplo. Esta reacción puede ser un método en el que se hace reaccionar en primer lugar un compuesto (35) con una base para formar un iluro de fósforo y a continuación se añade un compuesto carbonílico (36a) o un compuesto (36b) al iluro; o un método en el que se añade una base en presencia de un compuesto (35) y un compuesto carbonílico (36a) o un compuesto (36b). La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y el disolvente y no está específicamente limitada. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina y diazabiciclononeno; metales orgánicos tales como butil litio y diisobutilamiduro de litio; e hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y la base utilizada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente utilizado incluyen disolventes polares tales como nitrometano, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfoxido; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; disolventes halogenados tales como cloroformo y cloruro de metileno; agua, y una mezcla disolvente de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de -78 a 150°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal

como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

En la reacción de Homer-Emmons, un compuesto (35), donde L_8 representa un grupo fosfito, se hace reaccionar con 0,5 a 2,0 equivalentes de un compuesto carbonílico (36a) o un compuesto (36b) con respecto al compuesto (35) en un disolvente en presencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (35), por ejemplo. Esta reacción puede ser un método en el que se trata en primer lugar un compuesto (35) y una base para formar un carbanión y a continuación se añade un compuesto carbonílico (36a) o un compuesto (36b) al carbanión; o un método en el que se añade una base en presencia de un compuesto (35) y un compuesto carbonílico (36a) o un compuesto (36b). La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y el disolvente y no está específicamente limitada. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina y diazabiciclononeno; metales orgánicos tales como butil litio y diisobutilamiduro de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y sales de amonio de metales alcalinos tales como amiduro de sodio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y la base utilizada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfoxido; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; agua, y una mezcla disolvente de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de -78 a 150°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

En la reacción de Peterson, un compuesto (35), donde L_8 representa un grupo sililo, se hace reaccionar con 0,5 a 2,0 equivalentes de un compuesto carbonílico (36a) o un compuesto (36b) con respecto al compuesto (35) en un disolvente en presencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (35), por ejemplo. Esta reacción puede ser un método en el que se trata en primer lugar un compuesto (35) y una base para formar un carbanión y a continuación se añade un compuesto carbonílico (36a) o un compuesto (36b) al carbanión; o un método en el que se añade una base en presencia de un compuesto (35) y un compuesto carbonílico (36a) o un compuesto (36b). La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y el disolvente y no está específicamente limitada. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina y diazabiciclononeno; metales orgánicos tales como butil litio y diisobutilamiduro de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y sales de amonio de metales alcalinos tales como amiduro de sodio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y la base utilizada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfoxido; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano, disolventes no polares tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; agua, y una mezcla disolvente de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de -78 a 150°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

[Preparación del compuesto (36a) y compuesto (36b)]

El compuesto (36a) y el compuesto (36b) son asequibles comercialmente o se puede preparar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica. Si no fuera asequible comercialmente, los compuestos se puede preparar mediante acilación de un compuesto (31), por ejemplo (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 21, Yuki Gosel (Organic Synthesis) [III], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1991, págs. 184-194, por ejemplo).

[Preparación del compuesto (35)]

El compuesto (35) se puede preparar a partir de un compuesto (6) o compuesto (17) como sustancia de partida por medio de un método conocido descrito en muchos documentos. Preferiblemente, por ejemplo, el compuesto (35) como un reactivo de Wittig, donde L_8 representa una sal de fosfonio, se puede preparar halogenando un compuesto alcohólico correspondiente por medio de un método conocido por un experto en la técnica (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosel (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Junio de 1992, págs. 430-438, por ejemplo), y haciendo reaccionar a

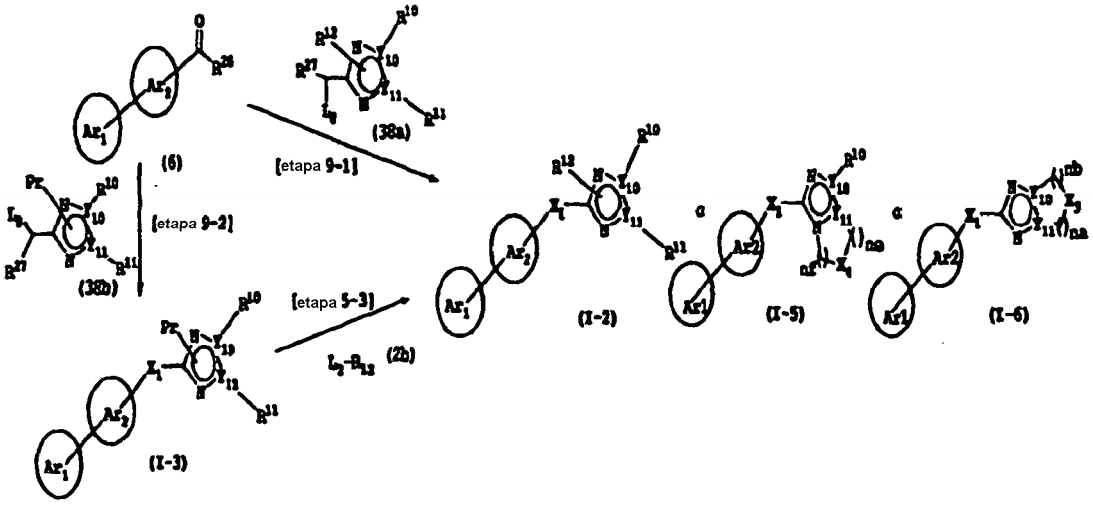
continuación el compuesto con un compuesto organofosforado tal como trifenilfosfina (véase Organic Reacción, 1965, vol. 14, pág. 270, por ejemplo). ii) El compuesto (35) como un reactivo de Homer-Emmons, donde L_8 representa un fosfito, se puede preparar halogenando un compuesto alcohólico correspondiente por medio de un método conocido por un experto en la técnica (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosel (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Junio de 1992, págs. 430-438, por ejemplo), y haciendo reaccionar a continuación el compuesto con una alquilfosfonita por medio de una reacción de Arbuzov (véase Chemical Review, 1981, vol. 81, págs. 415, por ejemplo) o con una fosfonita metálica por medio de una reacción de Becker (véase Journal of the American Chemical Society, 1945, vol. 67, pág. 1180, por ejemplo). Alternativamente, el reactivo de Homer-Emmons se puede preparar a partir de un compuesto carbonílico correspondiente y un clorofosfato en presencia de una base (véase The Journal of Organic Chemistry, 1989, vol. 54, pág. 4750, por ejemplo). iii) El compuesto (35) como un reactivo de Peterson, donde L_9 representa un grupo sililo, se puede preparar a partir de compuesto halogenado correspondiente y un cloruro de trialquilsililo en presencia de una base (véase Journal of Organometallic Chemistry, 1983, vol. 248, pág. 61, por ejemplo).

El compuesto de fórmula general (I-5) o el compuesto de fórmula general (I-6) se puede preparar a partir del compuesto (36a) o compuesto (36b),
donde dos de R^{10}, R^{11} y R^{12} forma un anillo como sustancia de partida mediante el mismo método que antes.

[Método de Preparación General 6]

El Método de Preparación General 6 utilizado típicamente para el compuesto de fórmula general (I) de la presente invención se describirá más abajo.

[Fórmula 47]



En la fórmula, Ar_1, Ar_2, X_1, X_3, X_4, Y_{10}, Y_{11}, L_2, L_8, R^{26}, R^{27}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, Pr, na, nb, nf y ne se definen como antes.
El Método de Preparación General anterior 6 es un ejemplo de un método para condensar un compuesto (6) con un compuesto heterocíclico (38a) en la Etapa 9-1 para preparar un compuesto de fórmula general (I-2), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6); o un método para condensar un compuesto (6) con un compuesto heterocíclico (38b) que tiene un grupo protector en la Etapa 9-2 para convertir el compuesto (6) en un compuesto de fórmula general (I-3) que tiene un grupo protector, y desproteger el grupo protector del compuesto de fórmula general (I-3) y con posterioridad hacer reaccionar el compuesto con un compuesto (2b) en la Etapa 5-3 para preparar un compuesto de fórmula general (I-2), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6).

[Preparación del compuesto de fórmula general (I-2) y del compuesto de fórmula general (I-3)]

El compuesto de fórmula general (I-2) o de fórmula general (I-3) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto (6) con un compuesto (38a) o compuesto (36b) de acuerdo con la Etapa 9-1 o la Etapa 9-2. Específicamente, la Etapa 9-1 o la Etapa 9-2 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar un método conocido descrito en muchos documentos tales como la reacción de Wittig, la reacción de Homer-Emmons o la reacción de Peterson (véase Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosel (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Junio de 1992, págs. 57-85, por ejemplo).
En la reacción de Wittig, un compuesto carbonílico (6) y de 0,5 a 2,0 equivalentes de un compuesto (38a) o un compuesto (38b), donde L_8 representa una sal de fosfonio, con respecto al compuesto carbonílico (6) se agitan en

un disolvente en presencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto carbonílico (6), por ejemplo. Esta reacción puede ser un método en el que se hace reaccionar en primer lugar un compuesto (38a) o un compuesto (38b) con una base para formar un iluro de fósforo y a continuación se añade un compuesto carbonílico (6) al iluro; o un método en el que se añade una base en presencia de un compuesto carbonílico (6) y un compuesto (38a) o compuesto (38b). La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y el disolvente y no está específicamente limitado. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina y diazabiciclononeno; metales orgánicos tales como butil litio y diisobutilamiduro de litio; e hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y la base utilizada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente utilizado incluyen disolventes polares tales como nitrometano, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfoxido; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; disolventes halogenados tales como cloroformo y cloruro de metileno; agua, y una mezcla disolvente de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de -78 a 150°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

En Horner-Emmons reacción, un compuesto carbonílico (6) y de 0,5 a 2,0 equivalentes de un compuesto (38a) o compuesto (38b), donde L_8 representa un grupo fosfito, con respecto al compuesto carbonílico (6) se agitan en un disolvente en presencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto carbonílico (6), por ejemplo. Esta reacción puede ser un método en el que se trata en primer lugar un compuesto (38a) o compuesto (38b) y una base para formar un carbanión y a continuación se añade un compuesto carbonílico (6) al carbanión; o un método en el que se añade una base en presencia de un compuesto carbonílico (6) y un compuesto (38a) o compuesto (38b). La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y el disolvente y no está específicamente limitada. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina y diazabiciclononeno; metales orgánicos tales como butil litio y diisobutilamiduro de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y sales de amonio de metales alcalinos tales como amiduro de sodio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y la base utilizada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfoxido; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; agua, y una mezcla disolvente de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de -78 a 150°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

En la reacción de Peterson, un compuesto carbonílico (6) y de 0,5 a 2,0 equivalentes de un compuesto (38a) o compuesto (38b), donde L_8 representa un grupo sililo, con respecto al compuesto carbonílico (6) se agitan en un disolvente en presencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto carbonílico (6), por ejemplo. Esta reacción puede ser un método en el que se trata en primer lugar un compuesto (38a) o compuesto (38b) y una base para formar un carbanión y a continuación se añade un compuesto carbonílico (6) al carbanión; o un método en el que se añade una base en presencia de un compuesto carbonílico (6) y un compuesto (38a) o compuesto (38b). La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y el disolvente y no está específicamente limitada. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina y diazabiciclononeno; metales orgánicos tales como butil litio y diisobutilamiduro de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio; y sales de amonio de metales alcalinos tales como amiduro de sodio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y la base utilizada, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes polares tales como 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfoxido; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; disolventes no polares tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes alcohólicos tales como etanol y metanol; agua, y una mezcla disolvente de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es

preferiblemente de -78 a 150°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

[Preparación del compuesto (38a) y compuesto (38b)]

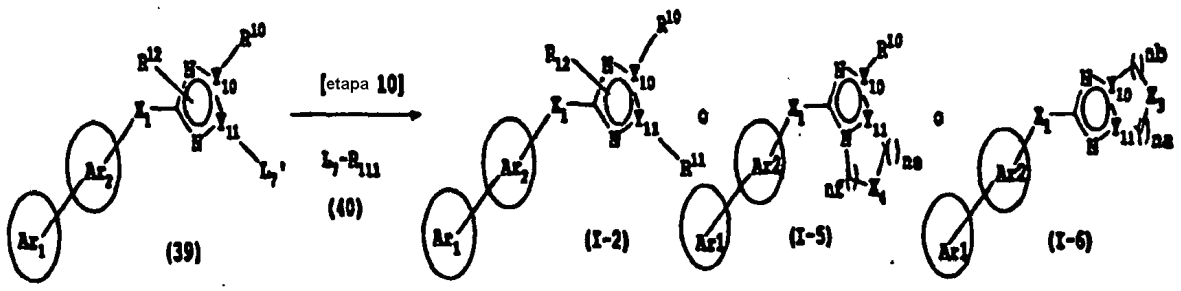
El compuesto (38a) y el compuesto (38b) son asequibles comercialmente o se preparan por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica si no fuera asequible comercialmente, por ejemplo, el compuesto (38a) o compuesto (38b) como un reactivo de Wittig, donde L_8 representa una sal de fosfonio, se puede preparar halogenando un compuesto alcohólico correspondiente por medio de un método conocido por un experto en la técnica (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Junio de 1992, págs. 430-438, por ejemplo), y haciendo reaccionar a continuación el compuesto con un compuesto organosfosforado tal como trifenilfosfina (véase Organic Reacción, 1965, vol. 14, pág. 270, por ejemplo). ii) El compuesto (38a) o el compuesto (38b) como reactivo de Homer-Emmons, donde L_8 representa un fosfito, se puede preparar halogenando un compuesto alcohólico correspondiente por medio de un método conocido por un experto en la técnica (véase Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol. 19, Yuki Gosel (Organic Synthesis) [I], editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Junio de 1992, págs. 430-438, por ejemplo), y haciendo reaccionar a continuación el compuesto con una alquilfosfinita por medio de una reacción de Arbuzov (véase Chemical Review, 1981, vol. 81, págs. 415, por ejemplo) o con una fosfonita metálica por medio de una reacción de Becker (véase Journal of the American Chemical Society, 1945, vol. 67, pág. 1180, por ejemplo). Alternativamente, el compuesto se puede preparar a partir de un compuesto carbonílico correspondiente y un clorofosfato en presencia de una base (véase Journal of Organic Chemistry, 1989, vol. 54, pág. 4750, por ejemplo). iii) El compuesto (38a) o el compuesto (38b) como reactivo de Peterson, donde L_9 representa un grupo sililo, se puede preparar a partir de un compuesto halogenado correspondiente y un cloruro de trialquilsililo (véase Journal of Organometallic Chemistry, 1983, vol. 248, pág. 51, por ejemplo).

El compuesto de fórmula general (I-5) o el compuesto de fórmula general (I-6) se puede preparar a partir del compuesto (38a) o compuesto (38b),
donde dos de R^{10}, R^{11} y R^{12} forma un anillo como sustancia de partida mediante el mismo método que antes.

[Método de Preparación General 7]

El Método de Preparación General 7 utilizado típicamente para el compuesto de fórmula general (I) de la presente invención se describirá más abajo.

[Fórmula 48]



En la fórmula, Ar_1, Ar_2, X_1, X_3, X_4, Y_{10}, Y_{11}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, L_7, L_7', na, nb, nf y ne se definen como antes; y R111 representa un grupo seleccionado del anterior Grupo de Sustituyentes A4.
El Método de Preparación General anterior 7 es un ejemplo de un método para condensar un compuesto (39) con un compuesto (40) en la Etapa 10 para preparar un compuesto de fórmula general (I-2), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6).

[Preparación del compuesto de fórmula general (I-2)]

El compuesto de fórmula general (I-2) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto (39) con un compuesto (40) de acuerdo con la Etapa 10. Específicamente, la Etapa 10 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitado específicamente en tanto que la condiciones sean similares a las de esta reacción. Para la reacción se puede utilizar método conocido descrito en muchos documentos tales como la reacción de Mizoroki-Heck (véase R.F. Heck, "Org. Reactions", 1982, vol. 27, pág. 345, por ejemplo), la reacción de Suzuki-Miyaura (véase A. Suzuki, "Chem. Rev.", 1995, vol. 95, pág. 2457, por ejemplo), la reacción de Sonogashira (véase K. Sonogashira,

"Comprehensive Organic Synthesis", 1991, vol. 3, pág. 521) o la reacción de acoplamiento de Stille (véase J.K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, vol. 25, pág. 508, por ejemplo).

En la reacción de Mizoroki-Heck, un compuesto (39), donde L_7' representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, y de 1,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto alqueno (40), donde L_7 representa un átomo de hidrógeno, y R^{111} representa un grupo alquenilo C1-C6 que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del anterior Grupo de Sustituyentes A4, con respecto al compuesto (39) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,2 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (39), por ejemplo. El catalizador metálico de transición utilizado es preferiblemente un complejo de paladio, por ejemplo, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Se puede añadir preferiblemente un ligando de fósforo tal como trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, tri-terc-butilfosfina o 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, por ejemplo, con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. Se puede lograr un resultado preferible en presencia de una base. La base utilizada no está limitada específicamente en tanto que la base se utilice en una reacción de acoplamiento similar a esta reacción. Los ejemplos preferibles de la base incluyen trietilamina, N,N-dilsopropiletilamina, N,N-diciclohexilmetilamina y cloruro de tetrabutilamonio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y el catalizador metálico de transición utilizado, y no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

En la reacción de Suzuki-Miyaura, un compuesto (39), donde L_7' representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, y de 1,0 a 10,0 equivalentes de un compuesto (40), donde L_7 representa un grupo ácido borónico o un grupo boronato, con respecto al compuesto (39) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,5 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (39), por ejemplo. El catalizador metálico de transición utilizado es preferiblemente un complejo de paladio conocido, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Se puede añadir preferiblemente un ligando de fósforo tal como trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, triciclohexilfosfina o tri-terc-butilfosfina, por ejemplo, con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. También se puede añadir una sal de amonio cuaternario, preferiblemente cloruro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrabutilamonio, por ejemplo, Con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. En esta reacción, se puede lograr un resultado preferible en presencia de una base. La base utilizada en este momento varía de acuerdo con la sustancia de partida, el disolvente utilizado y similares, y no está limitado específicamente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de bario, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y fosfato de potasio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y el catalizador metálico de transición utilizado, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida, agua y una mezcla disolvente de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 200°C, por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización. El compuesto deseado de fórmula general (I-2) se puede obtener también a partir de una combinación del compuesto (39), donde L_7 representa un grupo ácido borónico o un grupo boronato, con el compuesto (40), donde L_7representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, mediante el mismo método que antes.

En la reacción de Sonogashira, un compuesto (39), donde L_7 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, y de 1,0 a 10 equivalentes de un compuesto alquino (40), donde L_7 representa un átomo de hidrógeno, y R^{111}representa un grupo alquino C1-C6 que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del anterior Grupo de Sustituyentes A4, con respecto al compuesto (39) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,5 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (39), por ejemplo. El catalizador metálico de transición utilizado es preferiblemente un complejo de paladio conocido, por ejemplo, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Se puede añadir preferiblemente un ligando de fósforo tal como trifenilfosfina,

tri-o-tolilfosfina o tri-terc-butilfosfina, por ejemplo, con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. En la reacción, se puede lograr un buen resultado cuando se añade un haluro metálico o una sal de amonio cuaternario, preferiblemente yoduro de cobre (I), cloruro de litio, fluoruro de tetrabutilamonio u óxido de plata (I), por ejemplo. Se puede lograr un resultado preferible en presencia de una base. La base utilizada aquí no está limitada específicamente en tanto que la base se utilice en una reacción de acoplamiento similar a esta reacción. Los ejemplos preferibles de la base incluyen dietilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piperidina y piridina. Los ejemplos preferibles del disolvente utilizado incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, 1-metil-2-pirrolidona, N,N-dlmetilformamida y dimetilsulfoxido. Los ejemplos más preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano,1-metil-2-pirrolidona y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

En la reacción de acoplamiento de Stille, un compuesto (39), donde L_7 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo trifluorometanosulfonato, y 1,0 equivalentes o más de un compuesto (40), donde L_7 representa un grupo trialquilestaño, con respecto al compuesto (39) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 0,2 equivalentes de un catalizador metálico de transición con respecto al compuesto (39), por ejemplo. El catalizador metálico de transición utilizado es preferiblemente un complejo de paladio, por ejemplo, y más preferiblemente un complejo de paladio conocido tal como acetato de paladio (II), diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Se pueden añadir de 0,1 a 5,0 equivalentes de haluro de cobre (I) o/y cloruro de litio con el fin de hacer que la reacción prosiga eficazmente. Los ejemplos preferibles del disolvente utilizado incluyen tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida,1-metil-2-pirrolidona y dimetilsulfoxido. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción de acoplamiento, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, por ejemplo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte, y más preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o argón, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización. El compuesto deseado de fórmula general (I-2) se puede obtener también a partir de una combinación del compuesto (39), donde L_7 representa un grupo trialquilestaño, con el compuesto (40), donde L_7' representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo trifluorometanosulfonato, mediante el mismo método que antes. El compuesto (40) es asequible comercialmente o se puede preparar por medio de un método conocido por un experto en la técnica.

[Preparación del compuesto (39)]

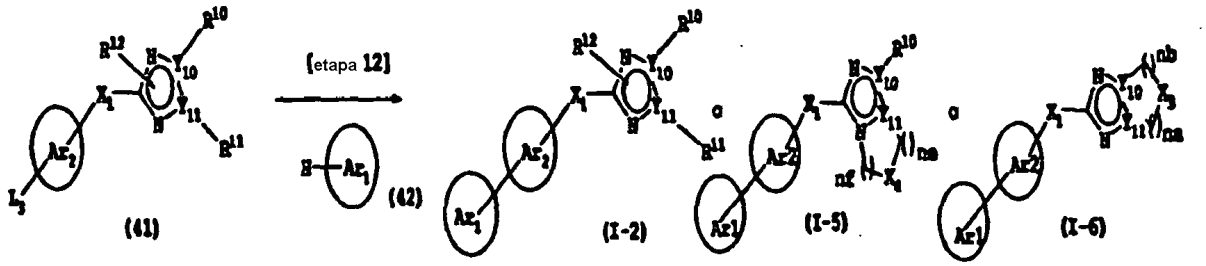
El compuesto (39) se puede preparar mediante un método de los anteriores Métodos de Preparación Generales 1 a 6.

El compuesto de fórmula general (I-5) o de fórmula general (I-6) se puede preparar mediante el mismo método que antes utilizando, como sustancia de partida, el compuesto (39), donde R^{10} y R^{12} cada uno representa un grupo alquilo sustituido con un grupo alquenilo o un grupo alquinilo, o un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo alquilo sustituido con un átomo de halógeno, y L_7' representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo sulfonato tal como un grupo trifluorometanosulfonato, o un grupo trialquilestaño, en lugar del compuesto (40).

[Método de Preparación General 8]

El Método de Preparación General 8 utilizado típicamente para el compuesto de fórmula general (I) de la presente invención se describirá más abajo.

[Fórmula 49]



En la fórmula, Ar_1, Ar_2, X_1, X_3, X_4, Y_{10}, Y_{11}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, L_3, na, nb, nf y ne se definen como antes.

El Método de Preparación General anterior 8 es un ejemplo de un método para condensar un compuesto (41) con un compuesto (42) en la Etapa 12 para preparar un compuesto de fórmula general (I-2), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6).

[Preparación del compuesto de fórmula general (I-2)]

El compuesto de fórmula general (I-2) se puede preparar condensando un compuesto (41) con un compuesto (42) de acuerdo con la Etapa 12. Específicamente, la Etapa 12 varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está específicamente limitada en tanto que las condiciones sean similares a las de esta reacción. Por ejemplo, se pueden utilizar para la reacción un método conocido descrito en muchos documentos tales como una reacción de acoplamiento de un derivado de ácido arilborónico utilizando un compuesto de cobre (véase The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol. 66, pág. 7892, por ejemplo), una Reacción de Ullmann (véase Journal of Medicinal Chemistry, 1981, vol. 24, pág. 1139, por ejemplo) o una reacción de sustitución nucleofílica (véase Journal of Medicinal Chemistry, 1991, vol. 39, págs. 2671-2677, por ejemplo).

La reacción de acoplamiento de un derivado de ácido arilborónico utilizando un compuesto de cobre es, por ejemplo, un método de agitación de un compuesto (41), donde L_3 representa un grupo ácido borónico o un grupo boronato, y de 1,0 a 10,0 equivalentes de un compuesto (42) con respecto al compuesto (41) en un disolvente en presencia de 0,01 a 1,0 equivalentes de un reactivo de cobre tal como cobre, bromuro de cobre o yoduro de cobre con respecto al compuesto (41) por medio de la adición 1,0 a 10,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (41). La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida, el disolvente utilizado y similares, y no está específicamente limitada en tanto que la base no inhiba la reacción. Los ejemplos preferibles de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, piridina y tetrametiletilendiamina; sales de metales alcalinos tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, acetato de potasio, acetato de sodio y carbonato de cesio; y alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio. El reactivo de cobre utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitado específicamente. Los ejemplos preferibles del reactivo de cobre incluyen acetato de cobre y cloruro de di-μ-hidroxo-bis[(N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina)cobre (II)]. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida, el reactivo y similares, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter dietílico; disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y cloroformo; disolventes polares tales como acetato de etilo, N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; disolventes no polares tales como tolueno, benceno y diclorobenceno; y una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 200°C, por ejemplo. Se pueden lograr buenos resultados tales como la reducción del tiempo de reacción y la mejora del rendimiento cuando la reacción se realiza en una atmósfera de oxígeno o una corriente de aire. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

En Reacción de Ullmann, un compuesto (41), donde L_3 representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y de 1,0 a 10,0 equivalentes de un compuesto (42) con respecto al compuesto (41) se agitan en un disolvente en presencia de 0,01 a 1,0 equivalentes de un reactivo de cobre tal como cobre, bromuro de cobre o yoduro de cobre con respecto al compuesto (41) por medio de la adición 1,0 a 10,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (41), por ejemplo. La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen sales de metales alcalinos tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, acetato de potasio, acetato de sodio y carbonato de cesio; y alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partida, el reactivo y similares, y no está específicamente limitado en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente que se puede utilizar incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano,

1,4-dioxano y éter dietílico; disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y cloroformo; disolventes alcohólicos tales como alcohol amílico y alcohol isopropílico; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; disolventes no polares tales como tolueno, benceno y diclorobenceno; y una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 200°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional, extracción o/y cristalización.

En una reacción de sustitución nucleofílica, un compuesto (41), donde L_3 representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo o un grupo sulfonato tal como un grupo metanosultonato, un grupo p-toluenosulfonato o un grupo trifluorometanosulfonato, y 2,0 a 5,0 equivalentes de un compuesto (42) con respecto al compuesto (41) se agitan en un disolvente en presencia o ausencia de 1,0 a 5,0 equivalentes de una base con respecto al compuesto (41), por ejemplo. La base utilizada varía de acuerdo con la sustancia de partida y no está limitada específicamente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de bario, piridina, lutidina y trietilamina. El disolvente utilizado varía de acuerdo con la sustancia de partidas, y no está limitado específicamente en tanto que el disolvente no inhiba la reacción y permita la disolución de la sustancia de partida hasta cierto punto. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilsulfoxido, N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidina. Opcionalmente, las base se pueden utilizar como disolvente. La temperatura de reacción debe ser una temperatura que pueda completar la reacción sin promover la formación de un subproducto no deseable, y es preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, por ejemplo. En las condiciones de reacción preferibles, la reacción se completa en 1 a 24 horas, y el progreso de la reacción se puede verificar por medio de una técnica cromatográfica conocida. Un subproducto no deseable se puede eliminar por medio de un mecanismo conocido por un experto en la técnica tal como una técnica de cromatografía convencional o/y cristalización.

[Preparación del compuesto (41)]

El compuesto (41) se prepara por medio del mismo método que en los anteriores Métodos de Preparación Generales 1 a 7.

[Preparación del compuesto (42)]

El compuesto (42) es asequible comercialmente o se prepara por medio de un método conocido por un experto en la técnica

El compuesto de fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6) se puede preparar a partir del compuesto (41), donde dos de R^{10}, R^{11} y R^{12} forman un anillo como sustancia de partida mediante el mismo método que antes.

Los Métodos de Preparación Generales 1 a 8 para el compuesto de la presente invención descritos anteriormente en detalle son método para preparar un compuesto representado por la fórmula general (I-1), fórmula general (I-2), fórmula general (I-3), fórmula general (I-4), fórmula general (I-5) o fórmula general (I-6),

donde Het entra dentro de una parte de la definición de Het en la fórmula general (I). El compuesto de fórmula general (I), donde Het entra dentro de otra parte de la definición de Het, se puede preparar casi de la misma manera que en los Métodos de Preparación Generales 1 a B, o se puede preparar mediante otro método conocido por un experto en la técnica. Los ejemplos descritos más adelante proporcionarán la referencia a estos métodos de Preparación, y el compuesto de fórmula general (I) se puede preparar fácilmente mediante un método conocido por un experto en la técnica basándose en estos ejemplos.

Un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad causada por el Aβ que comprende el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con la presente invención como ingrediente activo se puede preparar mediante un método convencional. Los ejemplos preferibles de la forma de dosificación incluyen comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos revestidos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalantes, supositorios, inyectables, pomadas, soluciones oftálmicas, pomadas oftálmicas, gotas nasales, gotas óticas, cataplasmas y lociones. El agente profiláctico o terapéutico se puede preparar utilizando ingredientes utilizados típicamente tales como un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un colorante y un agente corrector del sabor, e ingredientes utilizados cuando sea necesario tales como un estabilizante, un emulsionante, un absorbefaciente, un tensioactivo, un agente para el ajuste del pH, un conservante y un antioxidante, y se puede preparar combinando ingredientes utilizados generalmente como materiales para una preparación farmacéutica. Los ejemplos de tales ingredientes incluyen aceites animales y vegetales tales como aceite de soja, sebo de vaca y glicérido sintético; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualeno y parafina sólida; aceites de ésteres tales como miristato de octildodecilo y miristato de isopropilo; alcoholes superiores tales como alcohol cetoestearílico y alcohol behenílico; una resina de silicona; aceite de silicona; tensioactivos tales como ésteres de ácidos grasos y polioxietileno, ésteres de ácidos grasos y sorbitán, ésteres de ácidos grasos y glicerina, ésteres de ácidos grasos y polioxietilensorbitán, aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado y un copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno; polímeros solubles en agua tales como hidroxietilcelulosa, poli(ácido acrílico), un polímero

carboxivinílico, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; alcoholes polihidroxilados tales como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; azúcares tales como glucosa y sacarosa; polvos inorgánicos tales como anhídrido silícico, silicato de aluminio y magnesio y silicato de aluminio; y agua purificada. Los ejemplos del excipiente utilizado incluyen lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio. Los ejemplos del aglutinante utilizado incluyen poli(alcohol vinílico), poli(éter vinílico), metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, un copolímero de bloques de polipropilenglicol-polioxietileno y meglumina. Los ejemplos del disgregante utilizado incluyen almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina y sal de calcio de carboximetilcelulosa. Los ejemplos del lubricante utilizado incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceite vegetal hidrogenado. Los ejemplos del colorante incluyen aquellos que se permite añadir a los medicamentos. Los ejemplos del agente corrector del sabor utilizado incluyen polvo de cacao, mentol, empasma, aceite de menta, borneol y polvo de canela.

Por ejemplo, una preparación oral se prepara añadiendo un compuesto ingrediente activo o una sal del mismo o un hidrato del compuesto o sal, un excipiente, y, cuando sea necesario, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante y un agente corrector del sabor, por ejemplo, y a continuación formando la mezcla en polvo, gránulos finos, gránulos, comprimidos, comprimidos revestidos o cápsulas, por ejemplo, mediante un método convencional. Resulta obvio que los comprimidos o gránulos se puede revestir apropiadamente, por ejemplo, revestir con azúcar, cuando sea necesario. Un jarabe o una preparación inyectable se preparan añadiendo un agente para el ajuste de pH, un solubilizante y un agente isotónico, por ejemplo, y un coadyuvante de solubilización, un estabilizante y similares cuando sea necesario por medio de un método convencional. Una preparación externa se puede preparar mediante cualquier método convencional sin limitaciones específicas. Como material base, se puede utilizar cualquiera de diversos materiales utilizados usualmente para un medicamento, un cuasifármaco, un cosmético o similares. Los ejemplos del material base incluyen materiales tales como aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de ésteres, ceras, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites de silicona, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polihidroxilados, polímeros solubles en agua, minerales arcillosos y agua purificada. Cuando sea necesario se pueden añadir un agente para el ajuste del pH, un antioxidante, un agente quelante, un conservante y fungicida, un colorante, un aroma o similares. Adicionalmente, se pueden combinar cuando sea necesario un ingrediente que tenga un efecto inductor de la diferenciación tal como un potenciador del flujo sanguíneo, un bactericida, un antiflogístico, un activador celular, una vitamina, un aminoácido, un humectante o un agente queratolítico.

La dosis del agente terapéutico o profiláctico de la presente invención varía de acuerdo con el grado de los síntomas, la edad, el sexo, el peso corporal, el modo de administración, el tipo de sal y el tipo específico de la enfermedad, por ejemplo. Por lo general, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables se administra oralmente a un adulto a una dosis de alrededor de 30 µg a 10 g, preferiblemente de 100 µg a 5 g, y más preferiblemente de 100 µg a 100 mg por día, o se administra a un adulto mediante inyección a una dosis de alrededor de 30 µg a 1 g, preferiblemente de 100 µg a 500 mg, y más preferiblemente de 100 µg a 30 mg por día, en una sola dosis o en dosis múltiples, respectivamente.

Mejor Modo de Llevar a Cabo la Invención

La presente invención se describirá ahora en detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, los ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos. El agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad causada por el Aβ de acuerdo con la presente invención no está limitado a los siguientes ejemplos específicos en ningún caso. Un experto en la técnica puede implementar completamente la presente invención realizando diversas modificaciones no solo a los ejemplos de referencia y a los ejemplos sino también a las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva, y tales modificaciones entran dentro del alcance de las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva.

Las siguientes abreviaturas se utilizan en los siguientes ejemplos.

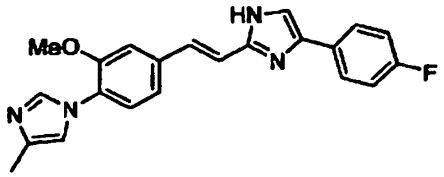
DMF: N,N-dimetilformamida
THF: Tetrahidrofurano
LAH: Hidruro de litio y aluminio
EDC: Hidrocloruro de t-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HOBT: 1-Hidroxibenzotriazol
IPEA: Diisopropiletilamina
DCC: 1,3-Diciclohexilcarbodiimida
DMAP: 4-(Dimetilamino)piridina
TEA: Trietilamina
DPPA: Difenilfosforilazida
CDI: Carbonildiimidazol
TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio
PYBOP: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidin)fosfonio
DBU: 1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno t: Terciario

BOPCI: Cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico
DIBAL-H: Hidruro de diisobutilaluminio
DAST: Trifluoruro de dietilaminoazufre
La cromatografía se realizó utilizando BW-300 fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. como portador a no ser que se especifique lo contrario.
LC-MS: Cromatografía líquida de alta resolución para el aislamiento preparativo de un compuesto diana utilizando espectrometría de masas. Como disolvente de elución, se utilizó un sistema en gradiente lineal de 10% a 99% de agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%.
Los compuestos de los Ejemplos 18 a 28, 30 y 171 son compuestos donde X_1 representa CH= y no están abarcados por las presentes reivindicaciones 1 a 17.

Ejemplo 1

Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-2{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol

[Fórmula 50]



(1) Síntesis de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído

(1-1) Síntesis de 3-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo

Se añadió gota a gota yoduro de metilo (463 g) a una mezcla de ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico (199 g) con carbonato de potasio (450 g) en DMF (1 L) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación se añadió yoduro de metilo (230 g) a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante seis horas. La solución de reacción se añadió a agua helada, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se secó at 50°C durante la noche para obtener 178 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades correspondieron a los valores referidos (Núm. CAS 5081-37-8).

(1-2) Síntesis de 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo

Se añadió paladio sobre carbono (que contenía agua al 50%, 15 g) a una solución de 3-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo (150 g) en metanol (600 mL) y THF (300 mL), y la solución de reacción se agitó a una presión de hidrógeno de 0,9 MPa de 50°C a 64°C durante 6,5 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se filtró a través de celite . El producto filtrado resultante se concentró a presión reducida para obtener 134 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades correspondieron a los valores referidos (Núm. CAS 41608-64-4).

(1-3) Síntesis de 4-formilamino-3-metoxibenzoato de metilo

Se añadió gota a gota anhídrido acético (268 mL) a ácido fórmico (401 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió gota a gota un solución de 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo (134 g) en THF (600 mL) a la solución de reacción a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante una hora. Se añadieron 3,8 L de agua helada a la solución de reacción, y el sólido precipitado se filtró y se lavó adicionalmente con agua (2L). El sólido resultante se secó a 50°C durante la noche para obtener 111 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades correspondieron a los valores referidos (Núm. CAS 700834-18-0).

(1-4) Síntesis de 4-[formil-(2-oxopropil)amino]-3-metoxibenzoato de metilo

Se añadió gota a gota cloroacetona (84,5 mL) a una mezcla de 4-formilamino-3-metoxibenzoato de metilo (111 g), carbonato de cesio (346 g), y yoduro de potasio (8,78 g) en DMF (497 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante tres horas. A la solución de reacción se le añadieron carbonato de cesio (173 g) y cloroacetona (42,0 mL), que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron agua helada y acetato de etilo a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. Se añadió acetato de etilo a la capa acuosa, y se separó la capa orgánica. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera por este orden. Las capas orgánicas resultantes se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se

concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con tolueno, y la solución se concentró a presión reducida, se añadieron terc-butil metil éter y heptano al residuo resultante, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con una solución de terc-butil metil éter al 50% en heptano. El sólido resultante se secó con aire durante la noche para obtener 118 g del compuesto del título. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,19 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H).

(1-5) Síntesis de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo

Una solución de 4-[formil-(2-oxopropil)amino]-3-metoxibenzoato de metilo (118 g) y acetato de amonio (172 g) en ácido acético (255 mL) se calentó y se agitó a 140°C durante una hora. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se neutralizó con amoníaco acuoso enfriando con hielo. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se filtró sobre un lecho de gel de sílice, y el producto filtrado se concentró a presión reducida, se añadieron al residuo terc-Butil metil éter y heptano, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con una solución de terc-butil metil éter al 50% en heptano. El sólido resultante se secó con aire durante la noche para obtener 68,4 g del compuesto del título. Adicionalmente, las aguas madre de cristalización se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 22,3 g del compuesto del título.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,98 (s ancho, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,79 (s ancho, 1H).

(1-6) Síntesis de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído

Una solución de pirrolidina (18 mL) en THF (45 mL) se añadió gota a gota a una solución de hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio (solución en tolueno al 65%, 56 mL) en THF (60 mL) a -5°C o menos a lo largo de 15 minutos. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se añadió gota a gota a la solución de reacción una suspensión de terc-butóxido (2,10 g) en THF (15 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 15 minutos. La solución de reacción anterior se añadió gota a gota a una solución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo (20 g) en THF (50 mL) enfriando con hielo a lo largo de 30 minutos. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y a continuación se añadió gota a gota a la solución de reacción una solución de hidróxido de sodio 5 N (150 mL). Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y salmuera por este orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró sobre un lecho de gel de sílice, y a continuación el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se secó con aire durante la noche para obtener 7,10 g del compuesto del título. Adicionalmente, las aguas madre de cristalización se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución sistema de heptano-acetato de etilo-2-propanol) para obtener 2,85 g del compuesto del título.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,31 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,02 (s ancho, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (s ancho, 1H), 10,00 (s, 1H).

(2) Síntesis de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico

se añadieron sucesivamente dietilfosfonoacetato de etilo (5,7 g) e hidróxido de litio monohidrato (1,3 g) a una mezcla disolvente de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (5,0 g) en THF (20 mL) y etanol (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante nueve horas. Se añadió una solución de hidróxido de sodio 2 N (20 mL) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C, y se añadió ácido clorhídrico 2 N (20 mL) a la solución de reacción. El precipitado resultante se recogió mediante filtración. El precipitado resultante se lavó con agua y acetato de etilo para obtener 5,1 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,15 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,66 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,60 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H).

(3) Síntesis de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilato de 2-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo

Se añadió IPEA (0,28 mL) a una solución de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (200 mg) y bromuro de 4-fluorofenacilo (185 mg) en DMF (3 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en éter dietílico, y el sólido se recogió mediante filtración para obtener 230 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,34 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 6,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,97 (s ancho, 1H), 7,20

(t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,85 (s ancho, 1H), 8,00 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H).

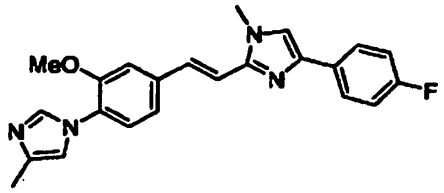
(4) Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol]-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol

Una solución de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilato de 2-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo (230 mg) y acetato de amonio (899 mg) en ácido acético (3 mL) se calentó a reflujo durante cinco horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1). El sólido resultante se suspendió en acetato de etilo-éter dietílico y se recogió mediante filtración para obtener 104 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,32 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,95 (s ancho, 1H), 7,05 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (s ancho, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,40 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 7,83 (s ancho, 1H).

Ejemplo 2

Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-3-metil-1H-imidazol

[Fórmula 51]

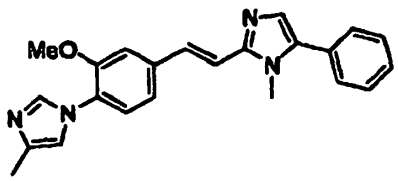


Se añadió borohidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 60%, 8 mg) a una solución de 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol (50 mg) en THF (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. se añadió yoduro de metilo (23 mg) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo =1:1 -> acetato de etilo) para obtener 15 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 389 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,32 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,92 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,93 (s ancho, 1H), 7,08 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,18 (s ancho, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,65 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,77 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H).

Ejemplo 3

Síntesis de 2-{(E}-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-5-fenil-1H-imidazol

[Fórmula 52]



(1) Síntesis de amiduro de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-N-(2-oxo-2-feniletil)acrílico

Se añadió cianofosfonato de dietilo (0,12 mL) a una solución de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (200 mg) y trietilamina (0,22 mL) en DMF (1 mL) a 0°C. La solución de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, y a continuación se añadió hidrocloruro de a-aminoacetofenona (133 mg) en pequeñas porciones a la solución de reacción a lo largo de 30 minutos. La solución de reacción se agitó a 0°C durante 2,5 horas. A

continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 200 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,92 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,80 (t ancho, J = 4,0 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

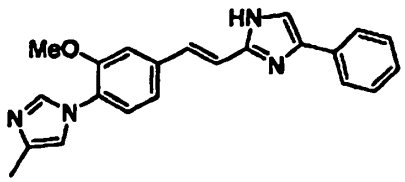
(2) Síntesis de 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-5-fenil-1H-imidazol

Una solución de metilamina (solución 2 M en metanol, 2,7 mL) en ácido acético (5 mL) se añadió a una solución de amiduro de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazo)-1-il)fenil]-N-(2-oxo-2-feniletil)acrílico (100 mg) en xileno (10 mL), y la solución de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas mientras se evaporaba el metanol. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 11 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 371 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,93 (s ancho, 1H), 6,97 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,15 (s ancho, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 3H), 7,46 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo 4

Síntesis de 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-fenil-1H-imidazol

[Fórmula 53]

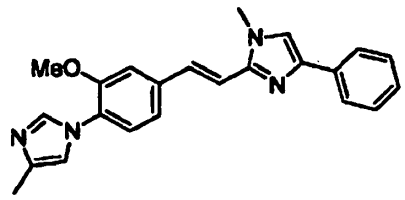


Una solución de amiduro de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-N-(2-oxo-2-feniletil)acrílico (100 mg) y acetato de amonio (410 mg) en ácido acético (5 mL) se calentó a reflujo durante 10 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 34 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 357 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,91 (s ancho, 1H), 6,94 (dd, J = 9,6, 1,6H, 1H), 6,98 (s ancho, 1H), 7,04 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,46 (s ancho, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,79 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

Ejemplo 5

Síntesis de 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-4-fenil-1H-imidazol

[Fórmula 54]

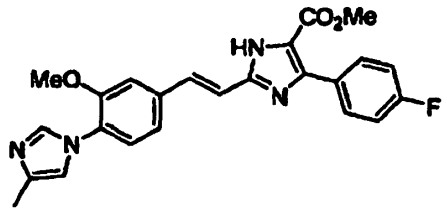


Se obtuvieron 2 mg del compuesto del título a partir de 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-fenil-1H-imidazol (30 mg) mediante el mismo método que en el Ejemplo 2. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. ESI-MS; m/z 371 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,93 (s ancho, 1H), 6,94 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,16 (s ancho, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,22-7,28 (m, 4H), 7,38 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 7,80 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

Ejemplo 6

Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

[Fórmula 55]



(1) Síntesis de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilato de 2-(4-fluorofenil)-1-metoxicarbonil-2-oxoetilo

Se añadió IPEA (3 mL) a una solución de ácido (E)-3[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (1 g) y 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropionato de metilo (Núm. CAS 160727-96-8, 1,1 g) en DMF (10 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 792 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 (CD_3OD) 8 (ppm): 2,32 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,60 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 6,95 (s ancho, 1H), 7,16-7,22 (m, 4H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 2H).

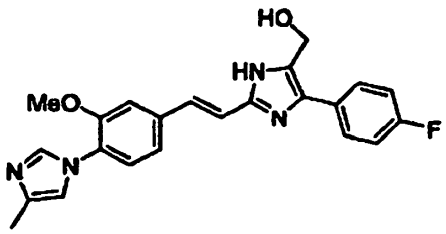
(2) Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

Una solución de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilato de 2-(4-fluorofenil)-1-metoxicarbonil-2-oxoetilo (792 mg) y acetato de amonio (2,7 g) en ácido acético (10 mL) se calentó a reflujo durante 10 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5: 1). El sólido resultante se suspendió en éter dietílico y se recogió mediante filtración para obtener 417 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,32 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,05 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 7,08 (s ancho, 1H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (d ancho, J = 9,6 Hz, 1H), 7,29 (s ancho, 1H), 7,32 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,56 (d ancho, J = 16,8 Hz, 1H), 7,70-7,85 (m, 2H), 8,01 (s ancho, 1H).

Ejemplo 7

Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-(1H-imidazol-4-ilo metanol

[Fórmula 56]



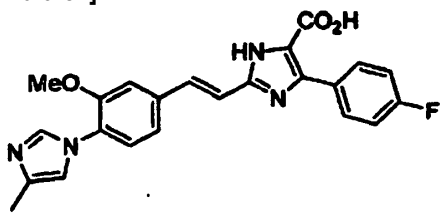
Se añadió LAH (18 mg) a una solución de 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil]vinil}-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (50 mg) en THF (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1). El sólido resultante se suspendió en éter dietílico y se recogió mediante filtración para obtener 36 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 (CD_3OD) δ (ppm): 2,27 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 7,03 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,06 (s ancho, 1H), 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (s ancho, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 2H), 7,95 (s ancho, 1H).

Ejemplo 8

Síntesis de ácido 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol-4-carboxílico

[Fórmula 57]



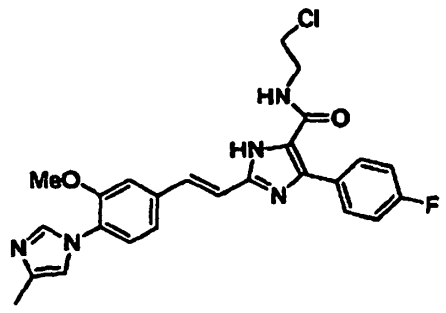
Una solución de hidróxido de sodio 2 N (1 mL) se añadió a una solución de metilo 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol-4-carboxilato de (143 mg) en metanol (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas y a 80°C durante 17 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 2 N (1 mL) a la solución de reacción, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado de la solución de reacción se recogió mediante filtración para obtener 139 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 (CD_3OD) δ (ppm): 2,18 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,18 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 4H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (s ancho, 1H), 7,69 (d ancho, J = 16,4 Hz, 1H), 8,00-8,10 (m, 3H).

Ejemplo 9

Síntesis de (2-cloroetil)amiduro de ácido 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol-4- carboxílico

[Fórmula 58]

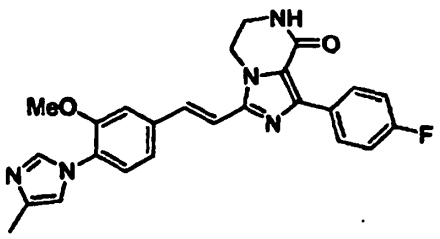


Se añadieron sucesivamente HOBT (65 mg) y EDC (92 mg) a una solución de ácido 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol-4-carboxílico (100 mg), hidrocloruro de 2-cloroetilamina (56 mg) e IPEA (0,25 mL) en DMF (3 mL). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 19 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 480 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,23 (s, 3H), 3,62-3,77 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 6,92 (s ancho, 1H), 6,93 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,98-7,06 (m, 3H), 7,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H).

Ejemplo 10

Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

[Fórmula 59]

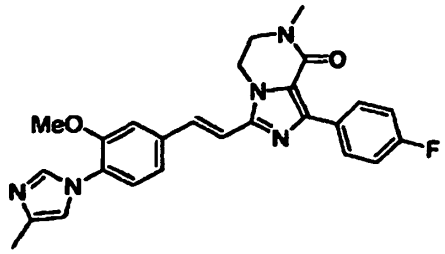


Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 60%, 3 mg) a una solución de (2-cloroetil)amiduro de ácido 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol-4-carboxílico (15 mg) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 10 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. ESI-MS; m/z 444 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,05 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 4,44 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,93 (s ancho, 1H), 6,99 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,06-7,15 (m, 4H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,90 (dd, J = 9,2, 5,6 Hz, 2H).

Ejemplo 11

Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

[Fórmula 60]



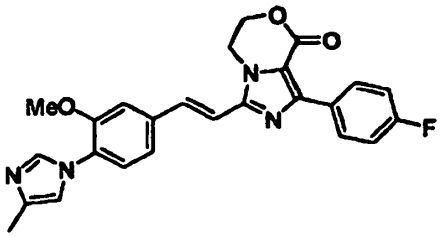
Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 60%, 8 mg) a una solución de 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona (42 mg) en THF (3 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió yoduro de metilo (20 mg) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 10 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,36 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,94 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 9,4 Hz, 2H),

6,93 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 6,95 (s ancho, 1H), 7,14-7,19 (m, 3H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,88 (s ancho, 1H).

Ejemplo 12

Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-ona

[Fórmula 61]



(1) Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol-4-carboxilato de 2-bromoetilo

Se añadió DCC (47 mg) a una solución de 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imldazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol-4-ácido carboxílico (80 mg) y 2-bromoetanol (0,27 mL), DMAP (5 mg) en DMF (3 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 27 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,28 (s, 3H), 3,56 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,58 (t, J = 5,6HZ. 2H), 6,93 (s ancho, 1H), 7,01 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,08-7,15 (m, 4H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,88-7,95 (m, 2H).

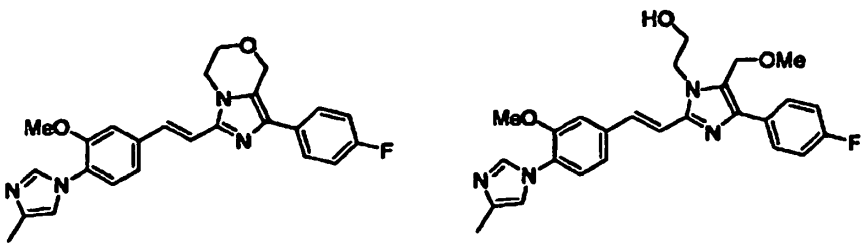
(2) Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidroimidazo [5,1-c][1,4]oxazin-8-ona

Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 60%, 3 mg) a una solución de 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol-4-carboxilato de 2-bromoetilo (27 mg) en DMF (2 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 27 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 (CD_3OD) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,48 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 7,03 (s ancho, 1H), 7,12 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24-7,36 (m, 3H), 7,84 (s ancho, 1H), 7,85 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 2H).

Ejemplos 13 y 14

Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-((E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]lvinil}-5,8-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina y 2-14-(4-fluorofenil)-5-metoximetil-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil]vinil}imidazol-1-il]etanol

[Fórmula 62]



Se añadió LAH (1 mg) a una solución de 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-ona (5 mg) en THF (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron sucesivamente agua (0,01 mL), una solución de hidróxido de sodio 5 N (0,01 mL), agua (0,03 mL) y metanol (5 mL) a la solución de reacción. La suspensión se filtró a través de celite , y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (6 mg) a una solución del residuo resultante en tolueno (5 mL) y DMF (1 mL), y la solución de reacción se agitó a 120°C durante 2,5 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron a la solución de reacción acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 1 mg de 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina y 2 mg de 2-{4-(4-fluorofenil)-5-metoximetil-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}imidazol-1-il}etanol.

Los valores de las propiedades de 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina son los siguientes.

ESI-MS; m/z 431 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,41 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,11-4,20 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 6,92 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,98 (s ancho, 1H), 7,11 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (s ancho, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 8,01 (s ancho, 1H).

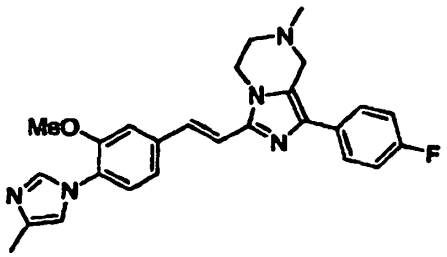
Los valores de las propiedades de 2-{4-(4-fluorofenil)-5-metoximetil-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}imidazol-1-il}etanol son los siguientes.

ESI-MS; m/z 463 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,38 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,01 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,96 (s ancho, 1H), 7,08 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (s ancho, 1H), 7,23 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,25 (d ancho, J = 6,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 2H)7,79 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 8,00 (s ancho, 1H).

Ejemplo 15

Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina

[Fórmula 63]



(1) Síntesis de 2-{4-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-2-{(E)-2{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}vinil}imidazol-1-il}etanol

Se añadió LAH (10 mg) a una solución de 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8-dihidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-ona (56 mg) en THF (3 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 59 mg del producto bruto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

ESI-MS; m/z 449 [M^+ + H].

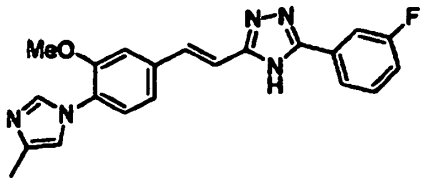
(2) Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (280 mg) a una solución de 2-{4-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}imidazol-1-il}etanol (59 mg) en cloruro de metileno (3 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una solución de hidróxido de sodio 1 N a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. Se añadieron metilamina (solución 2 M en metanol, 0,7 mL), ácido acético (0,08 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (280 mg) a la capa orgánica resultante, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 1 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 444 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,37 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,19 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,96 (s ancho, 1H), 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (s ancho, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,93 (s ancho, 1H).

Ejemplo 16

Síntesis de 3-(3-fluorofenil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol

[Fórmula 64]



(1) Síntesis de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazinocarboxilato de terc-butilo

Se añadieron sucesivamente HOBT (420 mg) y EDC (590 mg) a una solución de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (530 mg), carbazato de terc-butilo (271 mg) e IPEA (0,71 mL) en DMF (10 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recristalizó en una mezcla disolvente de acetato de etilo y etanol para obtener 668 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,51 (s, 9H), 2,30 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,45 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,76 (s ancho, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,09 (s ancho, 1H), 7,11 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,80 (s ancho, 1H).

(2) Síntesis de dihidrocloruro de la hidrazida de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (3 mL) se añadió a una solución de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazinocarboxilato de terc-butilo (668 mg) en acetato de etilo (5 mL) y metanol (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. El sólido precipitado en la solución de reacción se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico para obtener 658 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 273 [M^+ + H].

(3) Síntesis de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 3-fluorobenzoico

Se añadieron HOBT (70 mg) y EDC (100 mg) a una solución de dihidrocloruro de la hidrazida de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil]acrílico (120 mg), ácido 3-fluorobenzoico (49 mg) e IPEA (0,37 mL) en DMF, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener 86 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 395 [M^+ + H].

(4) Síntesis de 2-(3-fluorofenil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol

Una solución de N'-{(E)-3-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 3-fluorobenzoico (86 mg) en oxicloruro de fósforo (2 mL) se agitó a 120°C durante una hora. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo cloruro de metileno y una solución de hidróxido de sodio 1 N al residuo, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución heptano:acetato de etilo =1:1 -> acetato de etilo) para obtener 65 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 377 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,31 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,96 (s ancho, 1H), 7,12 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79-7,84 (m, 1H), 7,92-7,95 (m, 1H).

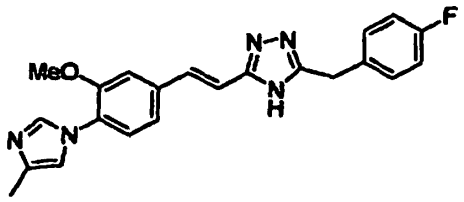
(5) Síntesis de 3-(3-fluorofenil)-5-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-4H-[1,2,4]triazol

Una solución de 2-(3-fluorofenil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol (50 mg) y acetato de amonio (205 mg) en ácido acético (3 mL) se calentó a reflujo a 150°C durante 1,5 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol=5:1) para obtener 29 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 376 [M^+ + H].

Ejemplo 17

Síntesis de 3-(4-fluorobencil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol

[Fórmula 65]



(1) Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-[1,3,4]oxadiazol

Se obtuvieron 65 mg del compuesto del título a partir de dihidrocloruro de la hidrazida de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (100 mg) y ácido 4-fluorofenilacético (45 mg) mediante el mismo método que en el Ejemplo 16. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 6,93 (s ancho, 1H), 8,99 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

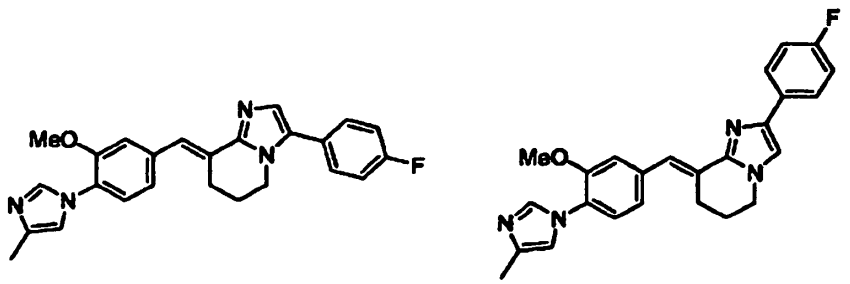
(2) Síntesis de 3-(4-fluorobencil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol

Una solución de 2-(4-fluorobencil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imldazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol (65 mg) y acetato de amonio (256 mg) en ácido acético (1 mL) se agitó a 150°C durante cuatro horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol =5:1). El sólido resultante se suspendió en éter dietílico y se recogió mediante filtración para obtener 40 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. ESI-MS; m/z 390 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 6,94 (s ancho,1H), 7,05 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,18 (d ancho, J = 6,0 Hz, 1H), 7,19 (s ancho, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,72 (s ancho, 1H).

Ejemplos 18 y 19

Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina y 2-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina

[Fórmula 66]



(1) Síntesis de 5-cloro-2-(dietoxifosforil)valerato de terc-butilo

Se lavó hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%, 17,4 g) con hexano (100 mL) tres times para eliminar la sustancia oleosa. Se añadió gota a gota una solución de dietilfosfonoacetato de terc-butilo (100 g) en THF (100 mL) a una suspensión del hidruro de sodio en THF (500 mL) a 0°C a lo largo de 30 minutos. A continuación, la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante una hora. Se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-3-cloropropano (125 g) en THF (100 mL) a la solución de reacción a lo largo de 30 minutos. Una vez completada la adición gota a gota, la solución de reacción se calentó a reflujo durante 15 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (1 L) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 L), y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 113,4 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$ δ (ppm): 1,31-1,48 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,79-2,14 (m, 4H), 2,73-2,91 (m, 1H), 3,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,10-4,19 (m, 4H).

(2) Síntesis de 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil-(E)-metiliden]valerato de terc-butilo

Se añadieron sucesivamente 5-cloro-2-(dietoxifosforil)valerato de terc-butilo (83,5 g) y monohidrato de hidróxido de litio (29,1 g) a una solución de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (50 g) en THF (600 mL) y etanol (200 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Después de confirmar que habían desaparecido las materias primas, se añadieron agua y acetato de etilo a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice (disolvente de elución heptano:acetato de etilo = 1:1), y el sólido resultante se recristalizó en una mezcla disolvente de acetato de etilo y hexano para obtener 54,9 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,55 (s, 9H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,63-2,71 (m, 2H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,93 (m, 1H), 7,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,72 (m,1H).

(3) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}valérico

Se añadió ácido trifluoroacético (10 mL) a una solución de 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil-(E)-metiliden]valerato de terc-butilo (5 g) en cloruro de metileno (20 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. Después de confirmar que habían desaparecido las materias primas, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para obtener 5,7 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,93-2,03 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 2H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,24 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4. 1H), 7,66 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 9,38 (m, 1H).

(4) Síntesis de 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}valerato de 2-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo

Se añadió IPEA (0,14 mL) a una solución de sal de ácido trifluoroacético de ácido 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-

1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}valérico (110 mg) y bromuro de 4-fluorofenacilo (85 mg) en DM F (3 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo) para obtener 47 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,09-2,20 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,78-2,85 (m, 2H), 3,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 6,95 (s ancho, 1H), 7,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (s ancho, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 2H).

(5) Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina y 2-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,8,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina

Una solución de 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}valerato de 2-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo (47 mg) y acetato de amonio (154 mg) en ácido acético (1 mL) se agitó a 120°C durante seis horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol= 9:1) para obtener 14 mg de 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina y 2 mg de 2-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina.

Los valores de las propiedades de la 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina son los siguientes.

ESI-MS; m/z 415 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,09-2,17 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,92-2,99 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,12 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,97 (s ancho, 1H), 7,07 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 2H), 7,81 (s ancho, 1H), 7,96 (s ancho, 1H).

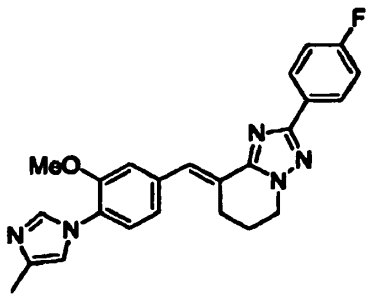
Los valores de las propiedades de la 2-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina son los siguientes.

ESI-MS; m/z 415 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,03-2,11 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,90-3,01 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,07 (s ancho, 1H), 7,08 (d ancho, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,77 (s ancho, 1H).

Ejemplo 20

Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 67]



(1) Síntesis de N'-{5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}pentanoil}hidrazinocarboxilato de terc-butilo

Se añadieron sucesivamente HOBT (108 mg) y EDC (153 mg) a una solución de sal de ácido trifluoroacético de ácido 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}valérico (300 mg), carbazato de terc-butilo (71 mg) e IPEA (0,38 mL) en DMF (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a

continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador Chromatorex™ NH; disolvente de elución: heptano: acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo) para obtener 222 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 449 [M^+ + H].

(2) Síntesis de dihidrocloruro de la hidrazida de ácido de 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil1-(E)-metiliden]valérico

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (1 mL) se añadió a una solución de N'-(5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}pentanoil}hidrazinocarboxilato de terc-butilo (222 mg) en acetato de etilo (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener 208 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 (CD_3OD) δ (ppm): 1,98-2,06 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 7,21 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

(3) Síntesis de N'-{ácido 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}valérico}hidrazida de ácido 4-fluorobenzoico

Una solución 5 N de hidróxido de sodio (3 mL) se añadió a una solución de dihidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}valérico (208 mg) y cloruro de ácido 4-fluorobenzoico (0,07 mL) en cloruro de metileno (5 mL) a 0°C, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La capa orgánica se separó de la solución de reacción y se lavó con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 84 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 471 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,99-2,08 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,74-2,80 (m, 2H), 3,57 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,93 (s ancho, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,98 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (s ancho, 1H), 7,74 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H).

(4) Síntesis de 2-{4-cloro-1-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-(E)-metiliden}butil}-5-(4-fluorofenil)-[1,3,4]oxadiazol

Una solución de N'-{ácido 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}valérico}hidrazida de ácido 4-fluorobenzoico (84 mg) en oxicloruro de fósforo (2 mL) se agitó a 100°C durante 30 minutos. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo y una solución de hidróxido de sodio 1 N al residuo, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 85 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 453 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,22-2,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,05-3,11 (m, 2H), 3,70 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,03 (s ancho, 1H), 7,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 2H), 8,20 (s ancho, 1H).

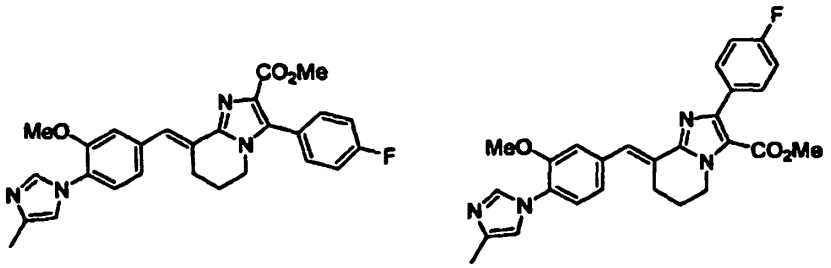
(5) Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Una solución de 2-{4-cloro-1-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}butil}-5-(4-fluorofenil)-[1,3,4]oxadiazol (85 mg) y acetato de amonio (290 mg) en ácido acético (3 mL) se calentó a reflujo durante 10 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo cloruro de metileno y una solución de hidróxido de sodio 1 N, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador Chromatorex™ NH; disolvente de elución heptano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo) para obtener 34 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 416 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,17-2,25 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,96-3,03 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,33 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,95 (s ancho, 1H), 7,04-7,16 (m, 4H), 7,28 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s ancho, 1H), 7,83 (s ancho, 1H), 8,11 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H).

Ejemplos 21 y 22

Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,8,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de metilo y 2-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo

[Fórmula 68]



(1) Síntesis de 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}valerato de 2-(4-fluorofenil)-1-metoxicarbonil-2-oxoetilo

Se añadió IPEA (1,9 mL) a una solución de sal de ácido trifluoroacético de ácido 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}valérico (1,53 g) y 2-cloro-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropionato de metilo (Núm. CAS 160727-96-8, 624 mg) en DMF (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo) para obtener 817 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 529 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,02-2,11 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,77 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,44 (s, 1H), 6,95 (s ancho, 1H), 7,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,6Hz. 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 2H).

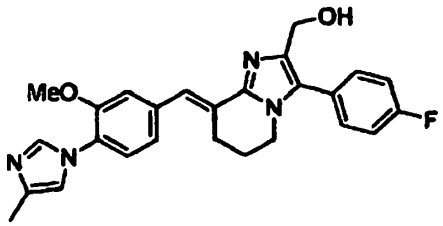
(2) Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-8{1-[3-metoxi-4(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,8,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de metilo y 2-(4-fluorofenil)-8{1[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden)-5,8,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo

Una solución de 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}valerato de 2-(4-fluorofenil)-1-metoxicarbonil-2-oxoetilo (817 mg) y acetato de amonio (2,37 g) en ácido acético (5 mL) se agitó a 120°C durante 11 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución heptano: acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 258 mg de 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de metilo y 193 mg de 2-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo.
Los valores de las propiedades de metilo 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de son los siguientes.
ESI-MS; m/z 473 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,08-2,17 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,92-2,98 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,94 (s ancho, 1H), 7,05-7,12 (m, 4H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz,1 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 7,80 (s ancho, 1H), 7,85 (s ancho, 1H).
Los valores de las propiedades de metilo 2-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de son los siguientes.
ESI-MS; m/z 473 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,00-2,10 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,95-3,02 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 8H), 6,94 (s ancho, 1H), 7,08 (s ancho, 1H), 7,09 (d ancho, J = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz,1 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,78 (s ancho, 1H), 7,90 (s ancho, 1H).

Ejemplo 23

Síntesis de {3-(4-fluorofenil)-8{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,6-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}metanol

[Fórmula 69]

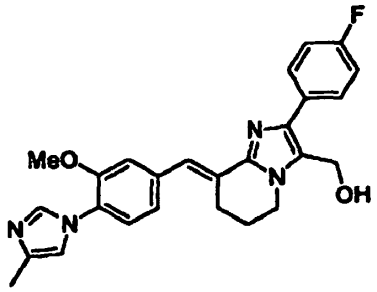


se añadió LAH (7 mg) a una solución de 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de metilo (86 mg) en THF (3 mL), y la solución de reacción se agitó a 0°C durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol=5:1) para obtener 25 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,10-2,19 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,92-2,99 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,16 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,94 (s ancho, 1H), 7,04-7,15 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 2H), 7,77 (s ancho, 1H), 7,78 (s ancho, 1H).

Ejemplo 24

Síntesis de {2-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanol

[Fórmula 70]

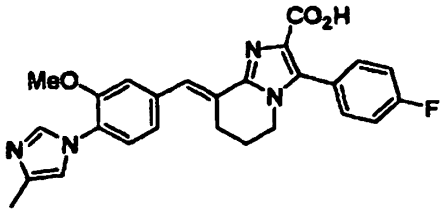


Se obtuvieron 15 mg del compuesto del título a partir de 2-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo (44 mg) mediante el mismo método que en el Ejemplo 23. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,01-2,10 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,94-3,00 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,92 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,93 (s ancho, 1H), 7,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 72, 1,6 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 2H), 7,72 (s ancho, 1H), 7,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 25

Síntesis de ácido 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

[Fórmula 71]



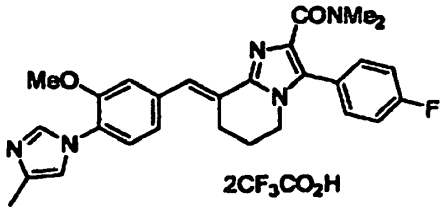
Una solución de hidróxido de sodio 2 N (1 mL) se añadió a una solución de 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-

1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de metilo (172 mg) en metanol (4 mL), y la solución de reacción se calentó a reflujo durante nueve horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente, y se añadió ácido clorhídrico 2 N (1 mL) se añadió a la solución de reacción. El sólido precipitado en la solución de reacción se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico para obtener 167 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 459 [M^+ + H].

Ejemplo 26

Síntesis de sal de ácido ditrifluoroacético del dimetilamiduro de ácido 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

[Fórmula 72]

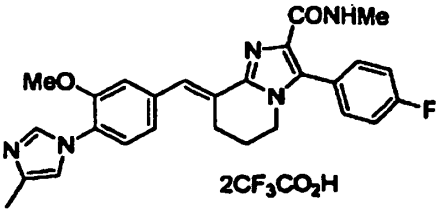


Se añadieron HOBT (9 mg) y EDC (13 mg) a una solución de ácido 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,6-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (20 mg) y dimetilamina (solución 2 M en metanol, 0,1 mL) en DMF (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante nueve horas. La solución de reacción se purificó mediante LC-MS para obtener 25 mg del compuesto del título.
Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 486 [M^+ + H].

Ejemplo 27

Síntesis de sal de ácido ditrifluoroacético del metilamiduro de ácido 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

[Fórmula 73]

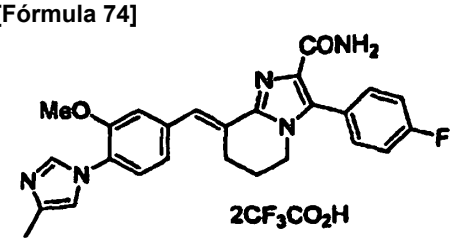


Se añadieron HOBT (5 mg) y EDC (7 mg) a una solución de ácido 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8.tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (8,7 mg) y metilamina (solución 2 M en metanol, 0,1 mL) en DMF (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 11 horas. La solución de reacción se purificó mediante LC-MS para obtener 9 mg del compuesto del título.
Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 472 [M^+ + H].

Ejemplo 28

Síntesis de sal de ácido ditrifluoroacético del amiduro de ácido 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]1-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

[Fórmula 74]

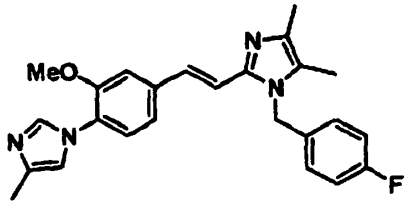


Se añadieron HOBT (5 mg) y EDC (7 mg) a una solución de ácido 3-(4-fluorofenil-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (9 mg) y amoníaco acuoso concentrado (0,2 mL) en DMF (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 11 horas. La solución de reacción se purificó mediante LC-MS para obtener 4 mg del compuesto del título.
Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 458 [M^+ + H].

Ejemplo 29

Síntesis de 1-(4-fluorobencil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-4,5-dimetil-1H-imidazol

[Fórmula 75]



(1) Síntesis de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilato de 1-metil-2-oxopropilo

Se añadió IPEA (2,1 mL) a una solución de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (1 g) y 3-cloro-2-butanona (0,39 mL) en DMF (10 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol=5:1) para obtener 1,3 g del compuesto del título.
Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 329 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,50 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,24 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,95 (s ancho, 1H), 7,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,79 (s ancho, 1H).

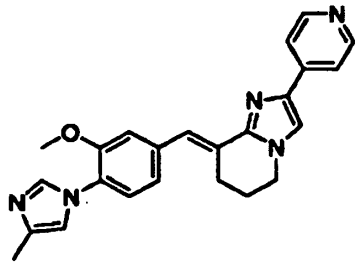
(2) Síntesis de 1-(4-fluorobencil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-4,6-dimetil-1H-imidazol

Una solución de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilato de 1-metil-2-oxopropilo (1,31 g) y acetato de amonio (6,1 g) en ácido acético (10 mL) se agitó a 120°C durante seis horas y se agitó adicionalmente a 150°C durante 12 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol =5:1) para obtener 256 mg de un producto bruto de 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-4,5-dimetil-1H-imidazol. Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 60%, 33 mg) se añadió a una solución del producto bruto En DMF (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió bromuro de 4-fluorobencilo (0,1 mL) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 49 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,09 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,76 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,88 (s ancho, 1H), 6,97-7,04 (m, 5H), 7,08 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,0, 1H), 7,54 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,66 (d. J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplo 30

Síntesis de 8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-piridin-4-il-5,8,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina

[Fórmula 76]



(1) Síntesis de 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}valerato de 2,2-dimetoxi-2-piridin-4-iletilo

Se añadieron sucesivamente EDC (1,28 g), HOBT (902 mg) e IPEA (2,33 mL) a una solución de sal de ácido trifluoroacético de ácido 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}valérico (1 g) y dihidrocloruro de β,β-dimetoxi-4-piridinetanoamina (740 mg) como compuesto conocido (Núm. CAS 167897-36-1) en DMF (15 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución heptano:acetato de etilo = 1:2) para obtener 822 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,70-1,78 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,54-2,59 (m, 2H), 3,26 (s, 6H), 3,45-3,49 (m, 2H), 3,81-3,89 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,59 (m, 1H), 6,88,6,94(m, 3H), 7,46 (dd, J = 4,8,2,0 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 4,8, $_2$.O Hz, 2H).

(2) Síntesis de 1-(2,2-dimetoxi-2-piridin-4-iletil)-3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}piperidin-2-ona

Una solución de 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}valerato de 2,2-dimetoxi-2-piridin-4-iletilo (800 mg) en DMF (8 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 60%, 96 mg) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron a la solución de reacción agua y acetato de etilo, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH, disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:2) para obtener 586,9 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,63-1,67 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,61-2,65 (m, 2H), 3,14-3,18 (m, 2H), 3,29 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 6,90-6,96 (m, 3H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 2H).

(3) Síntesis de 3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-1-(2-oxo-2-piridin-4-iletil) piperidin-2-ona

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 mL) a 1-(2,2-dimetoxi-2-piridin-4-iletil)-3{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}piperidin-2-ona (580 mg), y la mezcla se agitó a 50°C durante cuatro horas. Después de confirmar que habían desaparecido las materias primas, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron una solución acuosa de bicarbonato de sodio y acetato de etilo al residuo resultante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH, disolvente de elución: heptano:acetato de etilo =1:2) para obtener 346,2 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,98-2,05 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,88-2,93 (m, 2H), 3,52-3,56 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,91 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,84 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 2H).

(4) Síntesis de 8-{1-[3-metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina

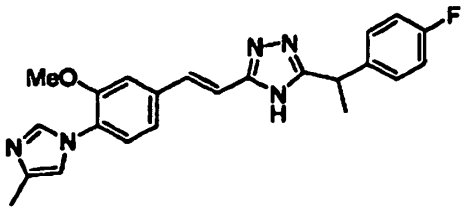
Una solución de 3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-1-(2-oxo-2-piridin-4-iletil)piperidin-2-ona (150 mg) y acetato de amonio (555 mg) en ácido acético (2 mL) se agitó a 120°C durante cinco horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le

añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo -> acetato de etilo-2-propanol) para obtener 121,5 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 398 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,02-2,7 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,95-2,99 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,13-4,17 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,08-7,11 (m, 2H), 725-7,28 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 2H).

Ejemplo 31

Síntesis de 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol

[Fórmula 77]



(1) Síntesis de 2-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol

Se obtuvieron 23 mg del compuesto del título a partir de dihidrocloruro de la hidrazida de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (100 mg) y ácido 4-fluoro-α-metilfenilacético (33 mg) mediante el mismo método que en el Ejemplo 16. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 405 [M^+ + H].

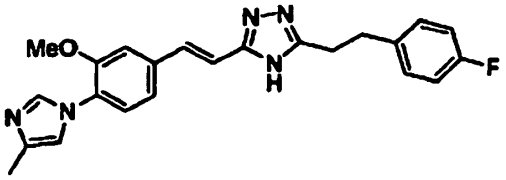
(2) Síntesis de 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4] triazol

Una solución de 2-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4] oxadiazol (23 mg) y acetato de amonio (88 mg) en ácido acético (1 mL) se agitó a 150°C durante 10 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 8 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 404 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,77 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,31 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,15 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (s ancho, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,71 (s ancho, 1H).

Ejemplo 32

Síntesis de 3-[2-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol

[Fórmula 78]



(1) Síntesis de 2-[2-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol

Se obtuvieron 33 mg del compuesto del título a partir de dihidrocloruro de la hidrazida de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (100 mg) y ácido 3-(4-fluorofenil)propiónico (33 mg) mediante el mismo método

que en el Ejemplo 16. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 405 [M^+ + H].

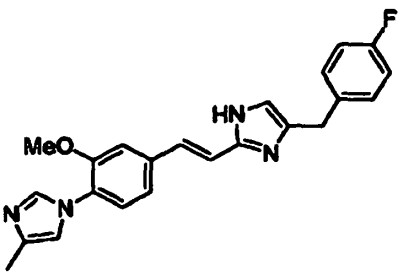
(2) Síntesis de 3-[2-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]-triazol

Una solución de 2-[2-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol (33 mg) y acetato de amonio (126 mg) en ácido acético (1 mL) se agitó a 150°C durante 10 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 8 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 404 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,31 (s, 3H), 3,11 (s, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,94 (s ancho, 1H), 6,96 (t, J = 8,8Hz. 2H), 7,07 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 7,17 (d ancho, ,J = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (s ancho, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,74 (s ancho, 1H).

Ejemplo 33

Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol

[Fórmula 79]



(1) Síntesis de (E)-N-[3-(4-fluorofenil)-2-oxopropil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida

Se añadió cianofosfonato de dietilo (0,12 mL) a una solución de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (200 mg) y trietilamina (0,54 mL) en DMF (2 mL), y la solución de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Una solución de 1-amino-3-(4-fluorofenil)propan-2-ona hidrocloruro (Núm. CAS 93102-98-8,158 mg) en DMF (1 mL) se añadió gota a gota a la solución de reacción a lo largo de 20 minutos, y la solución de reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 43 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 408 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,34 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 6,35 (t ancho, J = 4,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,05 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (s ancho, 1H), 7,15-7,26 (m, 4H), 7,60 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,71 (s ancho, 1 H).

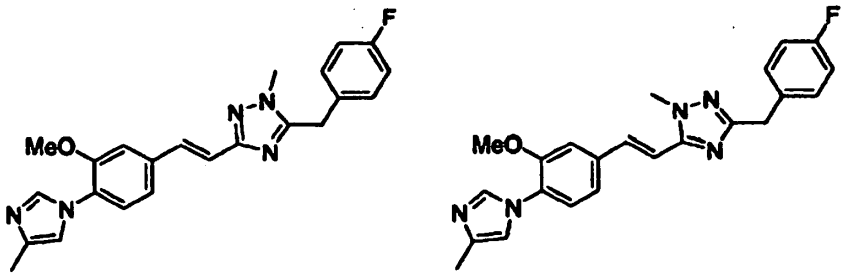
(2) Síntesis de 4-(4-fluorobencil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol

Una solución de (E)-N-[3-(4-fluorofenil)-2-oxopropil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida (43 mg) y acetato de amonio (163 mg) en ácido acético (1 mL) y xileno (5 mL) se calentó a reflujo durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador Chromatorex™ NH; disolvente de elución acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 13 mg del compuesto del título Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 389 [M^++H]. RMN H^1 ($COCl_3$) δ (ppm): 2,28 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 6,75 (s ancho, 1H), 6,90 (s ancho, 1H), 6,94 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (dd, J = 8,0,1,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,66 (s, 1H).

Ejemplos 34 y 35

Síntesis de 5-(4-fluorobencil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol y 3-(4-fluorobencil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol

[Fórmula 80]



Se añadió hidrato de sodio (que contenía aceite mineral al 60%, 6 mg) a una solución de 3-(4-fluorobencil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol (18 mg) en THF (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yodometano (20 mg) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo:etanol = 9:1) para obtener 6 mg de 5-(4-fluorobencil)-3-{(E)-2[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol y 2 mg de 3-(4-fluorobencil)-5-{ (E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol.

Los valores de las propiedades de 5-(4-fluorobencil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,02 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,15-7,26 (m, 5H), 7,53 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,71 (s ancho, 1H).

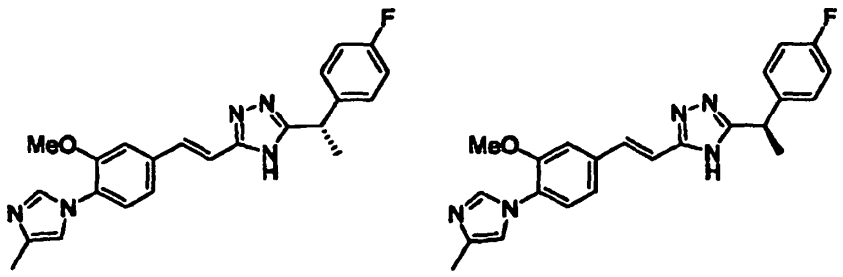
Los valores de las propiedades de 3-(4-fluorobencil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,31 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,85 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,93 (s ancho, 1H), 6,98 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,74 (s ancho, 1H).

Ejemplos 36 y 37

Síntesis de (+)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-4H-[1,2,4]triazol y (-)-3-[1-(4-(fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol

[Fórmula 81]



El racemato sintetizado mediante el método del Ejemplo 31, 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol (72 mg), se separó mediante CHIRALCEL™ OD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 8:2) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 11 minutos (25 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 14 minutos (26 mg, ee > 99%).

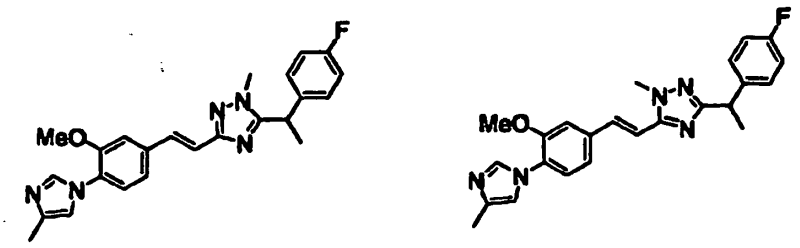
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 11 minutos (Ejemplo 36) son los siguientes. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,77 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,31 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,15 (d ancho, J =

8,0 Hz, 1H), 7,16 (s ancho, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,71 (s ancho, 1H).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 14 minutos (Ejemplo 37) son los siguientes. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,77 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,31 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,15 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (s ancho, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,71 (s ancho, 1H).

Ejemplos 38 y 39

Síntesis de 5-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-metil-1H-[1,2,4]triazol y 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol

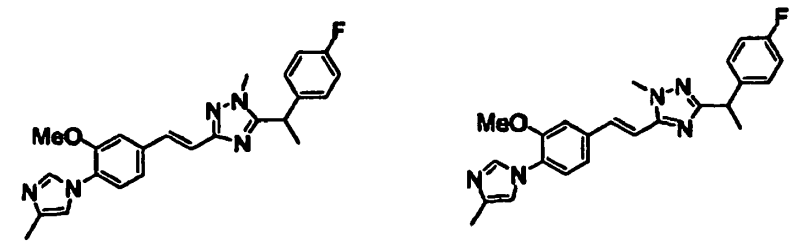
[Fórmula 82]



Se obtuvieron 4 mg de 6-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol y 2 mg de 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-1-metil-1H-[1,2,4]triazol mediante el mismo método que en los Ejemplos 34 y 35 a partir de (+)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol (25 mg) obtenido en el Ejemplo 36.
Los valores de las propiedades de 5-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-1-metil-1H-[1,2,4]triazol son los siguientes.
ESI-MS; m/z 418 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,76 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,20 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (s ancho, 1H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,18-7,21 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,71 (s ancho, 1H).
Los valores de las propiedades de 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-1-metil-1H-[1,2,4]triazol son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,70 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,25 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,93 (s ancho, 1H), 6,98 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,0, 1 .6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,64 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,72 (s ancho, 1H).

Ejemplos 40 y 41
Síntesis de 5-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol y 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol

[Fórmula 83]



Se obtuvieron 6 mg de 5-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol y 2 mg de 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol mediante el mismo método que en los Ejemplos 34 y 35 a partir de (-)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol (28 mg) obtenido en el Ejemplo 37.
Los valores de las propiedades de 5-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,76 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,20 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (s ancho, 1H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,16-7,21 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,71 (s ancho, 1H).

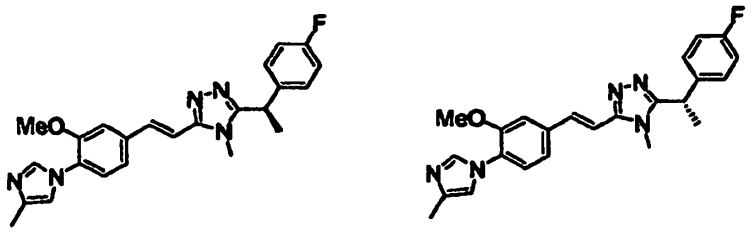
Los valores de las propiedades de 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,70 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,25 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,93 (s ancho, 1H), 6,98 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,64 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,72 (s ancho, 1H).

Ejemplos 42 y 43

Síntesis de (+)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol y (-)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol

[Fórmula 84]



Una solución de metilamina al 40% en ácido acético (1 mL) se añadió a una solución de 2-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol (85 mg) sintetizado por medio del método del Ejemplo 31 en xileno (20 mL), y la solución de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas mientras se eliminaba azeotrópicamente el agua mediante un aparato Dean-Stark. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante LC-MS para obtener un trifluoroacetato de un racemato del compuesto del título. El trifluoroacetato del racemato del compuesto del título resultante se diluyó con acetato de etilo.

Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se separó mediante CHIRALCEL™ OD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 8:2) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 13 minutos (13 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 19 minutos (11 mg, ee > 99%).

Los valores de las propiedades de (+)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol son los siguientes. ESI-MS; m/z 418 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,83 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,16 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,00 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,14-7,26 (m, 4H), 7,71 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,72 (s ancho, 1H).

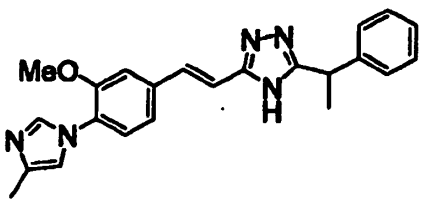
Los valores de las propiedades de (-)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol son los siguientes.

ESI-MS; m/z 418 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,83 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,16 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,00 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,14-7,26 (m, 4H), 7,71 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,72 (s ancho, 1H).

Ejemplo 44

Síntesis de 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-(1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol

[Fórmula 85]

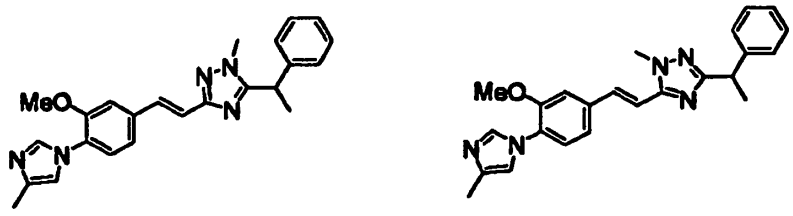


Se obtuvieron 80 mg del compuesto del título a partir de dihidrocloruro de la hidrazida de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (200 mg) y ácido 2-fenilpropiónico (87 mg) mediante el mismo método que en el Ejemplo 16. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,80 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,32 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,08 (d, J+1 6,0 Hz, 1H), 7,17 (d ancho, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (s ancho, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

Ejemplos 45 y 46

Síntesis de 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-metil-5-(1-feniletil)-1H-[1,2,4]triazol y 5-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil(vinil)-1-metil-3-(1-feniletil)-1H-[1,2,4]triazol

[Fórmula 86]

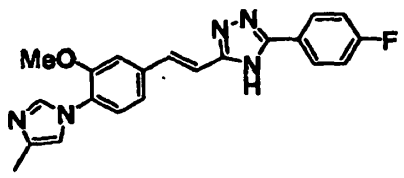


Se obtuvieron 5 mg de 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-5-(1-feniletil)-1H-[1,2,4]triazol y 10 mg de 5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-3-(1-feniletil)-1H-[1,2,4]triazol mediante el mismo método que en los Ejemplos 34 y 35 a partir de 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-(1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol (80 mg) obtenido en el Ejemplo 44.
Los valores de las propiedades de 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-5-(1-feniletil)-1H-[1,2,4]triazol son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,79 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,20 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,08 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 5H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H).
Los valores de las propiedades de 5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil-1-metil-3-(1-feniletil)-1H-[1,2,4]triazol son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) 8 (ppm): 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,27 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,94 (s ancho, 1H), 7,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 47

Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol

[Fórmula 87]

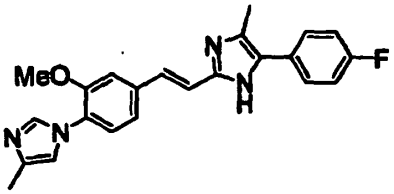


Se obtuvieron 7 mg del compuesto del título a partir de dihidrocloruro de la hidrazida de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (58 mg) y ácido 4-fluorobenzoico (35 mg) mediante el mismo método que en el Ejemplo 16. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 376 [M^++H]. RMN H^1 (CD_3OD) δ (ppm): 2,28 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,98 (s ancho, 1H), 7,10 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,27 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s ancho, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,02-8,08 (m, 2H).

Ejemplo 48

Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-metil-1H-imidazol

[Fórmula 88]

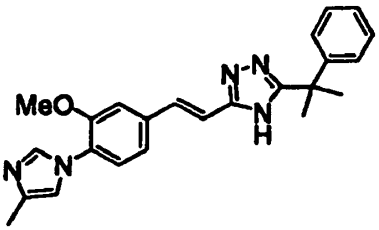


Se obtuvieron 16 mg del compuesto del título a partir de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (100 mg) y α-bromopropiofenona (98 mg) mediante el mismo método que en el Ejemplo 6. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,91 (s ancho, 1H), 6,99 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplo 49

Síntesis de 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-(1-metil-1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol

[Fórmula 89]

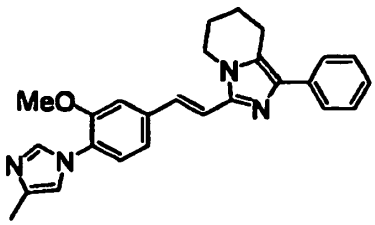


Se obtuvieron 16 mg del compuesto del título a partir de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazo-1-il)fenil]acrílico (66 mg) y ácido α,α-dimetilfenilacético (47 mg) mediante el mismo método que en el Ejemplo 16. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 400 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,85 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,10 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,0, 24 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 4H), 7,58 (d, J = 16,0 Hz, 1H). 7,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplo 50

Síntesis de 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina

[Fórmula 90]



Síntesis de (E)-1-[2-(hidroxifenilmetil)piperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]propenona

Se añadieron IPEA (0,2 mL), HOBT (78 mg) y EDC (111 mg) a una solución de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (100 mg) y fenilpiperidin-2-ilmetanol (Núm. CAS 23702-98-9, 74 mg) en DMF (3 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 126 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

ESI-MS; m/z 432 [M^+ + H].

Síntesis de (E)-1-[2-benzoilpiperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]propenona

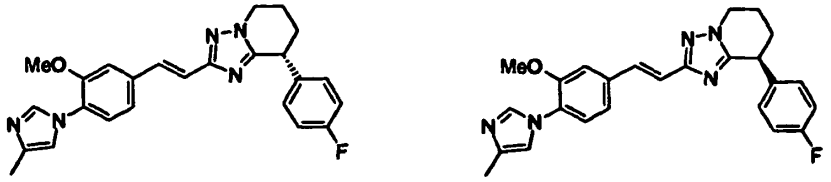
Se añadió peryodinano de Dess-Martin (248 mg) a una solución de (E)-1-[2-(hidroxifenilmetil)piperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]propenona (126 mg) en cloroformo (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se purificó tal cual por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución acetato de etilo: heptano =1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 90 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm):1,50-1,92 (m, 5H), 2,21-2,30 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,49-3,58 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,97-4,05 (m, 1H), 6,22 (d ancho, J = 6,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,94 (s ancho, 1H), 7,13 (s ancho, 1H), 7,20 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,57 (t. J = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

Síntesis de 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,5-a]piridina

Una solución de (E)-1-[2-benzoilpiperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]propenona (90 mg) y acetato de amonio (324 mg) en ácido acético (1 mL) se agitó a 150°C durante cuatro horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo =1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 52 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 411 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,86-1,94 (m, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,12 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,92 (s ancho, 1H), 6,93 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 2H).

Ejemplos 51 y 52
Síntesis de (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}vinil]-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 91]



Síntesis de N'-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

Se añadieron IPEA (2,22 mL), HOBT (573 mg) y EDC (813 mg) a una solución de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoico (490 mg) sintetizado de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, pág. 365 y carbazato de terc-butilo (420 mg) en DMF (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1 N a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: heptano -> heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 517 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 367 [M^++Na].^{1} H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,44 (s, 9H), 1,61 -1,85 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 1H), 3,38 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,46-3,57 (m, 2H), 7,03 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (s ancho, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H).

Síntesis de hidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoico

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2 mL) se añadió a una solución de N'-[5-cloro-2-(4-

fluorofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo (517 mg) en acetato de etilo (2 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener 342 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 (CD_3OD) δ (ppm): 1,64-1,81 (m, 2H), 1,90-200 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 3H), 7,07 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 2H).

Síntesis de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoico

Se añadieron IPEA (1,28 mL), HOBT (330 mg) y EDC (468 mg) a una solución de hidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoico (342 mg) y ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (315 mg) en DMF (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 427 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 485 [M^+ + H].

Síntesis de 2-[4-cloro-1-(4-fluorofenil)butil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vlnil}-[1,3,41oxadiazol

Se añadieron imidazol (211 mg), tetrabromuro de carbono (1,0 g) y trifenilfosfina (244 mg) a una solución de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoico (300 mg) en cloruro de metileno (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se purificó tal cual por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo =1:1 -> acetato de etilo) para obtener 264 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 467 [M^++ H].

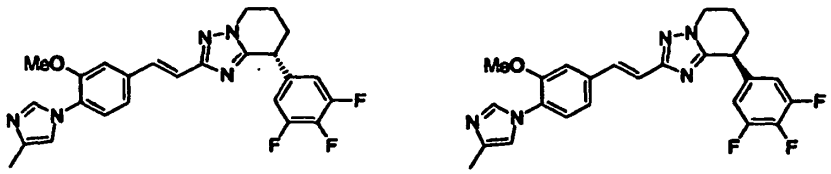
Síntesis de (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Una solución de 2-[4-cloro-1-(4-fluorofenil)butil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol (264 mg) y acetato de amonio (871 mg) en ácido acético (2 mL) se agitó a 150°C durante 5,5 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 4:1) para obtener 120 mg de un racemato del compuesto del título. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 1:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 14 minutos (43 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 17 minutos (41 mg, ee > 99%).
Los valores de las propiedades de (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. ESI-MS; m/z 430 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,00-2,25 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,25-4,35 (m, 3H), 6,90 (s ancho, 1H), 7,02 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 2H), 7,13 (d ancho, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (s ancho, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Hz, 1H).
Los valores de las propiedades de (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. ESI-MS; m/z 430 [M^++H]. RMN H^1 ($COCl_3$) δ (ppm): 2,00-2,25 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 425-4,35 (m, 3H), 6,90 (s ancho, 1H), 7,02 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 2H), 7,13 (d ancho, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (s ancho, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

Ejemplos 53 y 54

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 92]



Síntesis de N'-[5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo y N'-[5-(benzotriazol-1-iloxi)-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

Se añadieron IPEA (1,7 mL), HOBT (851 mg) y EDC (1,2 g) a una solución de ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico (840 mg) sintetizado de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, pág. 365 y carbazato de terc-butilo (500 mg) en DMF (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 23 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución heptano -> heptano: acetato de etilo = 1:1) para obtener 718 mg de N'-[5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo y 420 mg de N'-[5-(benzotriazol-1-iloxi)-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo.
Los valores de las propiedades del N'-[5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo son los siguientes. ESI-MS; m/z 403 [M^++Na]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,45 (s, 9H), 1,64-2,00 (m, 3H), 2,15-2,26 (m, 1H), 3,30 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,47-3,60 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 2H).
El valor de las propiedades de N'-[5-(benzotriazol-1-iloxi)-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo es el siguiente.
ESI-MS; m/z 480 [M^+ + H].

Síntesis de [2-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-1-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron yoduro de sodio (131 mg) e hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%, 70 mg) a una solución de N'-[5-(benzotriazol-1-iloxi)-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo (420 mg) en DMF (3 mL), y la solución de reacción se agitó a 100°C durante 19 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: heptano -> acetato de etilo) para obtener 134 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 (CD_3OD) δ (ppm): 1,50 (s, 9H), 1,90-2,05 (m, 3H), 2,15-2,23 (m, 1H). 3,61-3,80 (m, 3H), 6,70 (s ancho, 1H), 6,90 (t, J = 6,0, 6,8 Hz, 2H).

Síntesis de hidrocloruro de 1-amino-3-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (1 mL) se añadió a una solución de [2-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-1-il]carbamato de terc-butilo (134 mg) en cloroformo (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener 109 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 245 [M^+ + H].

Síntesis de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-N-[2-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-1-il]acrilamida

Se añadieron IPEA (0,41 mL), HOBT (105 mg) y EDC (149 mg) a una solución de hidrocloruro de 1-amino-3-(3,4,5-trifluorofenil) piperidin-2-ona (109 mg) y ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (100 mg) en DMF (2 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 95 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 485 [M^++H]. RMN H^1 (CD_3OD) δ (ppm): 1,94-2,10 (m, 3H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,41 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,88 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (s ancho, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 6,8, 3,6 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,87 (s ancho, 1H).

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Una solución de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-N-[2-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-1-il]acrilamida (95 mg) en oxicloruro de fósforo (2 mL) se agitó a 120°C durante una hora. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de amonio (302 mg) a una solución del residuo en ácido acético (1 mL), y la solución de reacción se agitó a 150°C durante tres horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo) para obtener 50 mg de un racemato del compuesto del título. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 19 minutos (25 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 33 minutos (22 mg, ee > 99%).

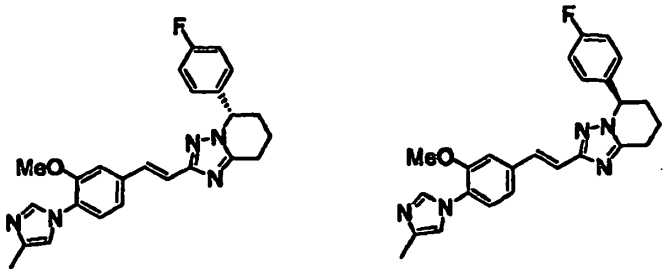
Los valores de las propiedades de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. ESI-MS; m/z 466 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,97-2,25 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,32-2,42 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,24-4,30 (m, 3H), 6,82 (dd, J = 8,0, 6,0 Hz, 2H), 6,91 (s ancho, 1H), 7,05 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,21 (d. J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Los valores de las propiedades de (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. ESI-MS; m/z 466 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,97-2,25 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,32-2,42 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,24-4,30 (m, 3H), 8,82 (dd, J = 8,0, 6,0 Hz, 2H), 6,91 (s ancho, 1H), 7,05 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,4, 1.B Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplos 55 y 56

Síntesis de (+)-5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil-5,6,7,6-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-}-5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5,-a]piridina

[Fórmula 93]



Síntesis de 5-(N'-terc-butoxicarbonilhidrazino)-5-(4-fluorofenil)pentanoato de metilo

Una solución de 5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanoato de metilo (Núm. CAS 149437-67-2, 116 mg) y carbazato de terc-butilo (73 mg) en 2-propanol (3 mL) se calentó a reflujo durante seis horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente, y a continuación óxido de platino (10 mg) se añadió a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a 3,5 atm durante ocho horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 9:1 ->heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 81 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

ESI-MS; m/z 363 [M^+ + Na].

Síntesis de terc-butilo [2-(4-fluorofenil)-6-oxopiperidin-1-il]carbamato

Se añadió una solución de hidróxido de sodio 1 N (0,6 mL) a una solución de 5-(N'-terc-butoxicarbonilhidrazino)-5-(4-fluorofenil)pentanoato metilo (81 mg) en metanol (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 N (0,3 mL) a la solución de reacción, y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron HOBT (64 mg) y EDC (91 mg) a una solución del residuo

en DMF (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 9:1 -> acetato de etilo) para obtener 50 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. ESI-MS: m/z 331 [M^++Na]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,43 (s, 9H), 1,78-1,91 (m, 3H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,52-2,70 (m, 2H), 4,90 (s ancho, 1H), 6,42 (s ancho, 1H), 7,04 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 2H).

Síntesis de (E)-N-[2-(4-fluorofenil)-6-oxopiperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a una solución de [2-(4-fluorofenil)-6-oxopiperidin-1-il]carbamato de terc-butilo (50 mg) en cloroformo (1 mL). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron IPEA (0,14 mL), HOBT (65 mg) y EDC (93 mg) a una solución del residuo y ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (42 mg) en DMF (2 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 5,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 42 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,75-2,00 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,35-2,46 (m, 1H), 2,58-2,77 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,09 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,88 (s ancho, 2H), 6,91 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,92 (s ancho, 1H).

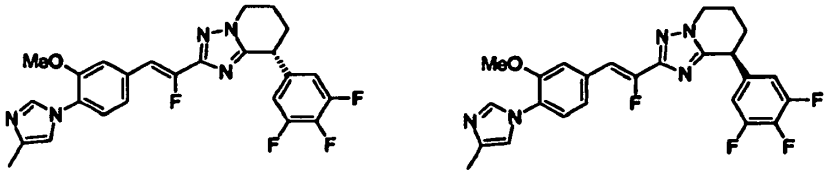
Síntesis de (+)-5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil]-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Una solución de (E)-N-[2-(4-fluorofenil)-8-oxopiperidin-1-il]-3-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida (42 mg) en oxicloruro de fósforo (1 mL) se agitó a 120°C durante una hora. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de amonio (144 mg) a una solución del residuo en ácido acético (1 mL), y la solución de reacción se agitó a 150°C durante cuatro horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo - > acetato de etilo: metanol = 5:1) para obtener 14 mg de un racemato del compuesto del título. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 20 minutos (4 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 29 minutos (4 mg, ee > 99%).
Los valores de las propiedades de (+)-5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. ESI-MS; m/z 430 [M^++H]. RMN H^1 ($COCl_3$) δ (ppm): 1,87-2,05 (m, 2H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,40-2,49 (m,1H), 3,00-3,09 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 (s ancho, 1H), 6,91 (s ancho, 1H), 6,98-7,08 (m, 5H), 7,12 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,69 (s ancho, 1H).
Los valores de las propiedades de (-)-5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. ESI-MS; m/z 430 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,87-2,05 (m, 2H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,40-2,49 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 (s ancho, 1H), 6,91 (s ancho, 1H), 6,98-7,08 (m, 5H), 7,12 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,69 (s ancho, 1H).

Ejemplos 57 y 58

Síntesis de (+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 94]



Síntesis de hidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en ácido acético (2 mL) se añadió a una solución de N'-[5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo (300 mg) en acetato de etilo (2 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener 250 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 281 [M^+ + H].

Síntesis de N'-{(Z)-2-fluoro-3-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico

Se añadieron IPEA (0,14 mL) y BOPC1 (100 mg) a una solución de hidrocloruro de la hidrazida ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico (83 mg) y ácido (Z)-2-fluoro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (Núm. CAS 870838-71-4, 72 mg) en cloruro de metileno (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 84 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 539 [M^+ + H].

Síntesis de 2-[4-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)butil]-5-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol

Una solución de N'-{(Z)-2-fluoro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico (84 mg) en oxicloruro de fósforo (1 mL) se agitó a 120°C durante 7,5 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 81 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 521 [M^+ + H].

Síntesis de (+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

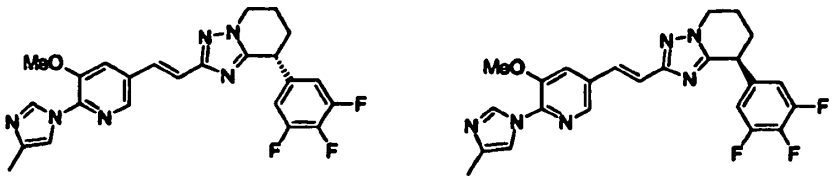
Una solución de 2-[4-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)butil]-5-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol (81 mg) y acetato de amonio (358 mg) en ácido acético (2 mL) se agitó a 150°C durante tres horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo) para obtener un racemato del compuesto del título. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 12 minutos (4 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 20 minutos (4 mg, ee > 99%).
Los valores de las propiedades de (+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,99-2,08 (m, 1H), 2,09-2,28 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,35-2,44 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,28 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 38,4 Hz,1H), 6,82 (dd, J = 8,0, 6,4 Hz, 2H), 6,94 (s ancho, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (s ancho, 1H), 7,73 (d, J = 0,8 Hz, 1H).
Los valores de las propiedades de (-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,99-2,08 (m, 1H), 2,09-2,28 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,35-2,44 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,28 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 5,2 Hz, 2H),

6,74 (d, J = 38,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,0, 6,4 Hz, 2H), 6,94 (s ancho, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (s ancho, 1H), 7,73 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

Ejemplos 59 y 60

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[5-metoxil-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il] vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 95]



Síntesis de N'-{(E)-3-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]acriloil}hidrazida de ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico

Se añadieron IPEA (0,14 mL) y BOPC1 (100 mg) a una solución de hidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico (83 mg) y ácido (E)-3-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]acrílico (Núm. CAS 870837-77-7, 68 mg) en cloruro de metileno (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 112 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 522 [M^+ + H].

Síntesis de 5-{(E)-2-{5-[4-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)butil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}vinil}-3-metoxi-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridina

Una solución de N'-{(E)-3-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]acriloil}hidrazida de ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico (112 mg) en oxicloruro de fósforo (2 mL) se agitó a 120°C durante 3,5 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 108 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 504 [M^+ + H].

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1-H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il] vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

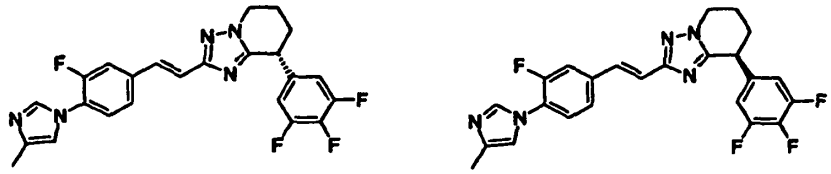
Una solución de 5-{(E)-2-{5-[4-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)butil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}vinil}-3-metoxi-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridina (495 mg) en ácido acético (2 mL) se agitó a 150°C durante 25 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo) para obtener un racemato del compuesto del título. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 20 minutos (11 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 25 minutos (12 mg, ee > 99%).
Los valores de las propiedades de (+)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il]piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,97-2,06 (m, 1H), 2,07-2,25 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,34-2,42 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,23-4,30 (m, 3H), 6,81 (dd, J = 8,0, 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,52 (s ancho, 1H), 8,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (s ancho, 1H).
Los valores de las propiedades de (-)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,97-2,06 (m, 1H), 2,07-2,25 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,34-2,42 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,23-4,30 (m, 3H), 6,81 (dd, J = 8,0, 6,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,52 (s ancho, 1H), 8,14 (d, J = 2,0

Hz, 1H), 8,34 (s ancho, 1H).

Ejemplos 61 y 82

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5,a]piridina y (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo|1,5-a]piridina

[Fórmula 96]



Síntesis de N'-{(E)-3-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico

Se añadieron IPEA (0,14 mL) y BOPC1 (100 mg) a una solución de hidrocloruro de la hidrazida ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico (83 mg) y ácido (E)-3-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (Núm. CAS 870839-63-7, 65 mg) en cloruro de metileno (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 103 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 509 [M^+ + H].

Síntesis de 2-[4-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)butil]-5-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol

Una solución de N'-{(E)-3-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico (103 mg) en oxicloruro de fósforo (2 mL) se agitó a 120°C durante 3,6 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 99 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 491 [M^+ + H].

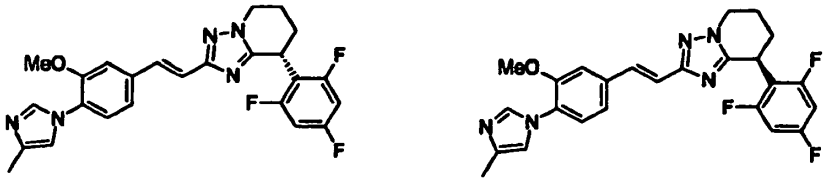
Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Una solución de 2-[4-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)butil]-5-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol (99 mg) y acetato de amonio (467 mg) en ácido acético (2 mL) se agitó a 150°C durante 25 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo) para obtener un racemato del compuesto del título. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 17 minutos (14 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 24 minutos (11 mg, ee > 99%).
Los valores de las propiedades de (+)-2{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. ESI-MS; m/z 454 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,97-2,08 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,32-2,42 (m, 1H), 4,23-4,30 (m, 3H). 8,81 (dd, J = 8,0, 8,4 Hz, 2H), 6,97 (s ancho, 1H), 7,03 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,29-7,38 (m. 3H), 7,48 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,73 (s ancho, 1H).
Los valores de las propiedades de (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-bifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. ESI-MS; m/z 454 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$ δ (ppm): 1,97-2,06 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,32-2,42 (m, 1H), 4,23-4,30 (m, 3H), 6,81 (dd, J = 8,0, 6,4 Hz, 2H), 6,97 (s ancho, 1H), 7,03 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,46 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 7,73 (s ancho, 1H).

Ejemplos 63 y 64

Síntesis de (+)-2-1{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-{(E)-2[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 97]



Síntesis de N'-[5-cloro-2-(2,4,6-trifluorofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

Se añadieron IPEA (1,1 mL) y BOPC1 (798 mg) a una solución de ácido 5-cloro-2-(2,4,6-trifluorofenil)pentanoico (560 mg) sintetizado de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, pág. 365 y carbazato de terc-butilo (276 mg) en cloruro de metileno (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1 N a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución heptano-> heptano:acetato de etilo =1:1) para obtener 333 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 403 [M^++Na].RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,46 (s, 9H), 1,59-1,71 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 1H), 2,36-2,47 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 2H), 3,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (s ancho, 1H).

Síntesis de hidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-(2,4,6-trifluorofenil)pentanoico

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en ácido acético (3 mL) se añadió a una solución de N'-[5-cloro-2-(2,4,6-trifluorofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo (333 mg) en acetato de etilo (3 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener 277 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 281 [M^+ + H].

Síntesis de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 5-cloro-2-(2,4,6-trifluorofenil)pentanoico

Se añadieron IPEA (0,46 mL) y BOPC1 (333 mg) a una solución de hidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-(2,4,8-trifluorofenil)pentanoico (277 mg) y ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (225 mg) en cloruro de metileno (10 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución heptano:acetato de etilo = 1:1 acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 286 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 521 [M^+ + H].

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,8-trifluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,a]triazolo[1,5-a]piridina

Una solución de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 5-cloro-2-(2,4,8-trifluorofenilpentánico (286 mg) en oxicloruro de fósforo (2 mL) se agitó a 120°C durante dos horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. acetato de amonio (1,27 g) se añadió a una solución del residuo en ácido acético (5 mL), y la solución de reacción se agitó a 150°C durante 12 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó

por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: heptano:acetato de etilo=1:1 -> acetato de etilo-> acetato de etilo: metanol = 9:1) para obtener un racemato del compuesto del título. El racemato resultante se separó mediante CHIRALCEL™ OD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 1:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 14 minutos (57 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 24 minutos (50 mg, ee > 99%).

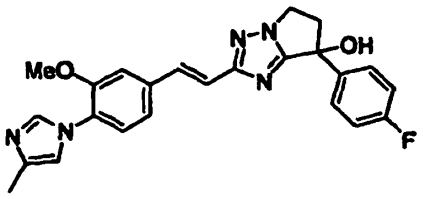
Los valores de las propiedades de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,8-trifluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. ESI-MS; m/z 466 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,02-2,22 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 4,18-4,28 (m, 1H), 4,32-4,40 (m, 1H), 4,52-4,38 (m, 1H), 6,68 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (s ancho, 1H), 7,02 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,68 (s ancho, 1H).

Los valores de las propiedades de (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. ESI-MS; m/z 466 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,02-2,22 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,32-4,40 (m, 1H), 4,52-4,38 (m, 1H), 6,68 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (s ancho, 1H), 7,02 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,68 (s ancho, 1H).

Ejemplo 65

Síntesis de 7-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

[Fórmula 98]



Síntesis de hidrazida de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutírico

Se añadió ácido acético (1 mL) a una solución de 3-(4-fluorofenil)dihidrofuran-2-ona (393 mg) e hidrazina (699 mg) en metanol (10 mL), y la reacción solución, se calentó a reflujo durante dos horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y amoníaco acuoso concentrado a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió cloroformo al residuo, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener 147 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. ESI-MS; m/z 213 [M^++H]. RMN H^1 (CD_3OD) δ (ppm):1,87-1,98 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 1H), 3,43-3,50 (m, 2H), 3,58-3,68 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H).

Síntesis de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutírico

Se añadieron IPEA (0,17 mL), HOBT (134 mg) y EDC (190 mg) a una solución de hidrazida de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutírico (105 mg) y ácido (E)-3-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (153 mg) en DMF (3 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 224 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

ESI-MS; m/z 453 [M^+ + H].

Síntesis de 2-[3-cloro-1-(4-fluorofenil)propil]-5{(E)-2-[3-metoxi-4-(metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-[1,3,4]oxadiazol

Una solución de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutírico (224 mg) en oxicloruro de fósforo (1 mL) se agitó a 120°C durante dos horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 3:1) para obtener 87 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

ESI-MS; m/z 453 [M^+ + H].

Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-3-{5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol-3-il]propan-1-ol

Una solución de 2-[3-cloro-1-(4-fluorofenil)propil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}[1,3,4]oxadiazol (87 mg) y acetato de amonio (444 mg) en ácido acético (1 mL) se agitó a 150°C durante 17 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió carbonato de potasio (100 mg) a una solución del residuo en metanol (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 83 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 434 [M^+ + H].

Síntesis de 3-{3-cloro-1-(4-fluorofenil)propil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol

Una solución de 3-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4] triazol-3-il}propan-1-ol (83 mg) en oxicloruro de fósforo (1 mL) se agitó a 120°C durante una hora. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 86 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 452 [M^+ + H].

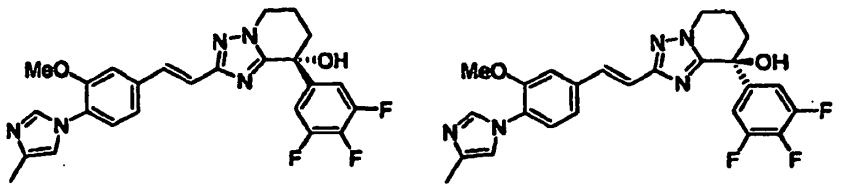
Síntesis de 7-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

Se añadió hidrato de sodio (que contenía aceite mineral al 40%,15 mg) a una solución de 3-[3-cloro-1-(4-fluorofenil) propil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol (88 mg) en DMF (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo) para obtener 3 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 432 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,27 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 3,81 (s, 3H). 4,21-4,27 (m, 1H), 4,38-4,43 (m, 1H), 6,90 (s ancho, 1H), 6,99 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,4HZ, 2H), 7,08 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,81 (s ancho, 1H).

Ejemplos 66 y 67

Síntesis de (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol y (+)-2{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol

[Fórmula 99]



Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%, 3 mg) a una solución de 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (12 mg) obtenida mediante el método de los Ejemplos 53 y 54 en DMF (3 mL) a 0°C, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. A la solución de reacción se le añadió mcpba (5 mg), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica

resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo → acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener un racemato del compuesto del título. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol =1:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 12 minutos (1,8 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 15 minutos (1,8 mg, ee > 99%).

Los valores de las propiedades de (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ol son los siguientes.

ESI-MS; m/z 482 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 203-2,12 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,30-2,37 (m, 1H), 2,48-2,61 (m, 1H), 3,70 (d, J = 24 Hz, 3H), 4,17-4,28 (m, 1H), 4,31-4,38 (m, 1H), 6,85 (s ancho, 1H), 6,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (s ancho. 1H), 7,00 (dd, J = 18,0, 1,2 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 3H), 7,35 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,8, 1,8 Hz, 1H).

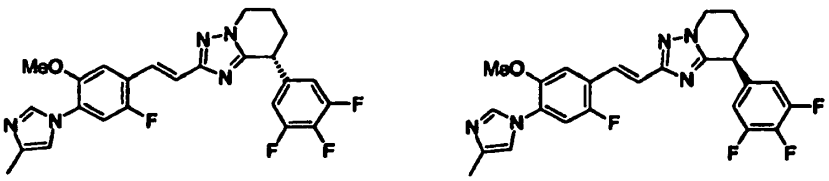
Los valores de las propiedades de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-i*mid*azol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil) 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son los siguientes.

ESI-MS; m/z 482 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,03-2,12 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,30-2, 37 (m, 1H), 2,48-2,61 (m, 1H), 3,70 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 4,17-4,28 (m, 1H), 4,31-4,38 (m, 1H), 6,85 (s ancho, 1H), 6,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (s ancho, 1H), 7,00 (dd, J = 16,0,1,2 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 3H), 7,35 (d, J = 1 6,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,8, 1,6 Hz, 1H).

Ejemplos 68 y 69

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,8-a]piridina

[Fórmula 100]



Síntesis de ácido (E)-3-[2-fluoro-6-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (240 mg) a una mezcla disolvente de 2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (Núm. CAS 870851-52-8, 1,03 g) y fosfonoacetato de trietilo (1,09 g) en THF (4 mL) y etanol (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante cinco horas. Una solución de hidróxido de sodio 2 N (4 mL) se añadió a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó durante 17 horas. se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico acuoso 2 N (4 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, el sólido precipitado se recogió mediante nitración y se lavó con agua y éter. El sólido resultante se secó al aire para obtener 1,03 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

ESI-MS; m/z 277 [M^+ + H].

Síntesis de N'-{(E)-3-{2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico

Se añadieron IPEA (0,31 mL) y BOPCI (119 mg) a una solución de hidrocloruro de la hidrazida ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico (114 mg) y ácido (E)-3-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (99 mg) en cloruro de metileno (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 200 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

ESI-MS; m/z 539 [M^+ + H].

Síntesis de 2-[4-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)butil]-5-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol

Una solución de N'-{(E)-3-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico (200 mg) en oxicloruro de fósforo (2 mL) se agitó a 120°C durante 5,5 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Al

residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 180 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 521 [M^+ + H].

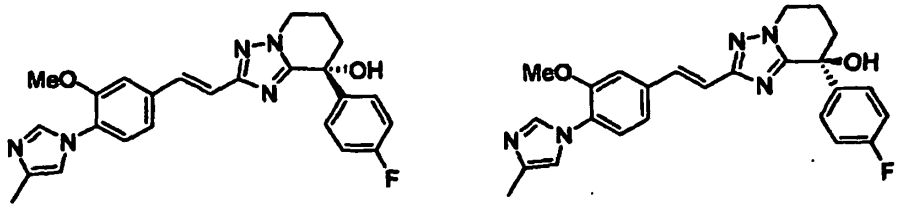
Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxo-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trlfluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidror[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Una solución de 2-[4-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)butil]-5-{(E)-2-{2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol (180 mg) y acetato de amonio (533 mg) en ácido acético (2 mL) se agitó a 150°C durante 24 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo: metanol = 4:1) para obtener un racemato del compuesto del título. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK"' AD-H fabricada por Daicel Chemical industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 1:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 12 minutos (19 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 26 minutos (17 mg, ee > 99%).
Los valores de las propiedades de (+)-2-((E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. ESI-MS; m/z 484 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,97-2,25 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,34-242 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,24-4,31 (m, 3H), 6,82 (dd, J = 8,0. 6,4 Hz, 2H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,02 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,75 (s ancho, 1H). Los valores de las propiedades de (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. ESI-MS; m/z 484 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,97-2,25 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,34-2,42 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,24-4,31 (m, 3H), 6,82 (dd, J = 8,0, 6,4 Hz, 2H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,02 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,75 (s ancho, 1H).

Ejemplos 70 y 71

Síntesis de (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ol y (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol

[Fórmula 101]



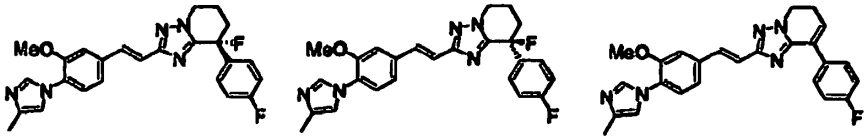
Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%, 21 mg) a una solución de (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina sintetizada por medio del método del Ejemplo 51 (115 mg) en DMF (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora con burbujeo de oxígeno. A la solución de reacción se le añadió una solución saturada de bisulfito de sodio, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 1:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 15 minutos (35 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 25 minutos (35 mg, ee > 99%).
Los valores de las propiedades de (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,93-2,04 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,29-2,44 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,19-4,31 (m, 2H), 6,88 (s ancho, 1H), 6,94-7,06 (m, 5H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,71 (s ancho, 1H).
Los valores de las propiedades de (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-

5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,93-2,04 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,29-2,44 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,19-4,31 (m, 2H), 6,88 (s ancho, 1H), 8,94-7,06 (m, 5H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,71 (s ancho, 1H).

Ejemplos 72, 73 y 74

Síntesis de (+)-8-fluoro-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, (-)-8-fluoro-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y 8-(4-fluorofenil)-2-((E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

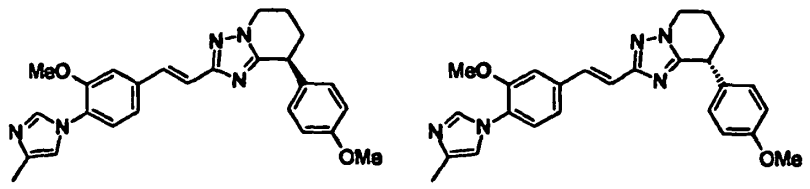
[Fórmula 102]



Se añadió DAST (0,04 mL) a una solución de (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina sintetizada por medio del método del Ejemplo 51 (51 mg) en cloruro de metileno (2 mL) a 0°C, y la solución de reacción se agitó a 0°C durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 1:1) para obtener (+)-8-fluoro-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5,a]piridina con un tiempo de retención de 11 minutos (6 mg, ee > 99%), (-)-8-fluora-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,6-a]piridina con un tiempo de retención de 12 minutos (5 mg, ee > 99%) y 8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina con un tiempo de retención de 14minutos (2 mg). Los valores de las propiedades de (+)-8-fluoro-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,12-2,24 (m, 1H), 2,25-2,38 (m, 4H), 2,46-2,64 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,21-4,32 (m, 1H), 4,43-4,50 (m, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,07 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (s ancho, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,71 (s ancho, 1H).
Los valores de las propiedades de (-)-8-fluoro-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,12-2,24 (m, 1H), 2,25-2,38 (m, 4H), 2,46-2,64 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,21-4,32 (m, 1H), 4,43-4,50 (m, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,07 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (s ancho, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,71 (s ancho, 1H).
Los valores de las propiedades de 8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8-dihidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 2,87-2,95 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,40 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,44 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,93 (s ancho, 1H), 7,11 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s ancho, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H).

Ejemplos 75 y 76
Síntesis de (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,8,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 103]



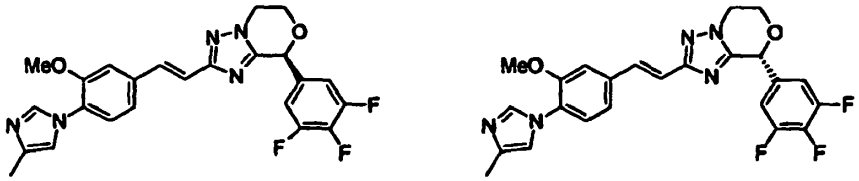
Se obtuvieron 292,3 mg de un racemato del compuesto del título a partir de ácido 5-cloro-2-(4-metoxifenil)pentanoico (970 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 51 y 52. El racemato se separó mediante CHIRALCEL™ OJ-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil; hexano:etanol = 8020) para obtener el

compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 17,9 minutos (10,0 mg; ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 27,4 minutos (10,1 mg; ee > 99%).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 17,9 minutos son los siguientes.
ESI-MS; m/z 442 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,02-2,09 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 229-2,44 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,24-4,31 (m, 3H), 6,85-6,91 (m, 3H), 7,03-7,08 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 27,4 minutos son los siguientes.
ESI-MS; m/z 442 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,02-2,09 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 1H), 229 (s, 3H), 2,29-2,44 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,24-4,31 (m, 3H), 6,85-6,91 (m, 3H), 7,03-7,08 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H).

Ejemplos 77 y 78

Síntesis de (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c]1,41oxazina y (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina

[Fórmula 104]



Síntesis de 5-[bis-(2-cloroetoxi)metil]-1,2,3-trifluorobenceno

Se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (593 mg) a una solución de 3,4,5-trifluorobenzaldehído (5 g) y 2-clorometanol (10 mL) en benceno (100 mL), y la solución de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas utilizando un tubo de reflujo Dean-Stark. Se hizo que la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador. Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 20:1) para obtener 9,3 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,68 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 3,79 (t, J = 5,6Hz. 4H), 5,63 (s, 1H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

Síntesis de (2-cloroetoxi)-(3,4,5-trifluorofenil)acetonitrilo

Se añadió gota a gota 5-[bis-(2-cloroetoxi)metil]-1,2,3-trifluorobenceno (9,3 g) a una mezcla disolvente de acetilo cloruro (4,8 mL) con cloruro de tionilo (0,112 mL). La solución de reacción se agitó a 60°C durante 24 horas, y a continuación se dejó enfriando a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron tolueno (20 mL) y cianuro de cobre (3,57 g) al residuo resultante, y la mezcla disolvente se calentó a reflujo durante tres horas y se dejó enfriando a temperatura ambiente. Se añadieron una solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la solución de reacción. El precipitado resultante se eliminó mediante filtración a través de celite, y a continuación se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución heptano:acetato de etilo = 20:1) para obtener 6,1 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,72 (dd, J = 5,6, 5,2 Hz, 2H), (dt, J = 10,4, 5,6 Hz, 1H), 3,83 (dt, J = 10,4, 5,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 7,20 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

Síntesis de ácido (2-cloroetoxi)-(3,4,5-trifluorofenil)acético

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (20 mL) a (2-cloroetoxi)-(3,4,5-trifluorofenil)acetonitrilo (2 g), y la solución de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron una solución de hidróxido de sodio 1 N y éter dietílico, y se separó la capa acuosa. Se añadió una solución 5 N de ácido clorhídrico a la capa acuosa resultante para acidular la capa, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica

resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 1,9 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,69-3,80 (m, 3H), 3,89 (cd, J = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 7,14 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

Síntesis de N'-[2-(2-cloroetoxi)-2-(3,4,5-trifluorofenil)acetil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo

Se añadieron sucesivamente HOBT (1,91 g), IPEA (4,31 mL) y EDC (2,71 g) a una solución de ácido (2-cloroetoxi)-(3,4,5-trifluorofenil)acético (1,9 g) y carbazato de terc-butilo (1,03 g) en DMF (30 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de heptano-acetato de etilo)para obtener 1,75 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,46 (s, 9H), 3,72 (t, J = 5,2Hz. 2H), 3,84 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,86 (s, 1H), 6,34 (s ancho, 1H), 7,14 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 8,35 (s, 1H).

Síntesis de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido (2-cloroetoxi)-(3,4,5-trifluorofenil)acético

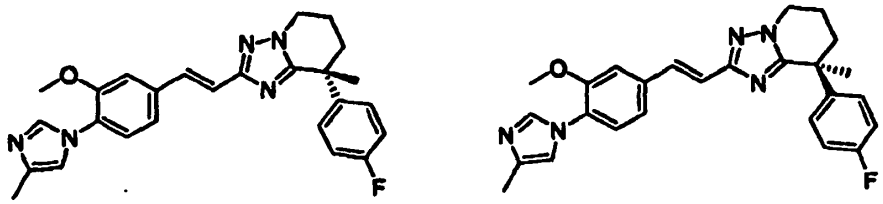
Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 mL) se añadió a N'-[2-(2-cloroetoxi)-2-(3,4,5-trifluorofenil)acetil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo (700 mg). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron sucesivamente ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (473 mg), BOPC1 (606 mg) e IPEA (1,59 mL) a una solución del residuo resultante en cloruro de metileno (15 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 344,9 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 3,75 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,84-3,86 (m, 5H), 4,91 (s,1 1H), 6,45 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,09-7,23 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,68 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H).

Síntesis de (R)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-11H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina y (S)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina

Una solución de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido (2-cloroetoxi)-(3,4,5-trifluorofenil)acético (340 mg) en oxicloruro de fósforo (4 mL) se agitó a 120°C durante cinco horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron una solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo al residuo resultante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron ácido acético (5 mL) y acetato de amonio (1 g) al residuo, y la solución de reacción se agitó a 150°C durante 15 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron una solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo al residuo resultante, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 15,8 mg de un racemato del compuesto del título. El racemato se separó mediante CHIRALCEL™ OJ-H fabricada por Daicel Chemical. Industries, Ltd. (2 an x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 80:20) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 18,7 minutos (5,1 mg; ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 23,2 minutos (3,9 mg ee > 99%).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 18,7 minutos son los siguientes.
ESI-MS; m/z 468 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,15-4,21 (m, 1H), 4,27-4,37 (m, 3H), 5,85 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,06 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,17-7,27 (m, 5H), 7,55 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,71 (s. 1H).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 23,2 minutos son los siguientes.
ESI-MS; m/z 468 [M^++H]. RMN H^1 (CDC1:J) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,15-4,21 (m, 1H), 4,27-4,37 (m, 3H), 5,85 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,06 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,17-7,27 (m, 5H), 7,55 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H).

Ejemplos 79 y 80

Síntesis de (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Se obtuvieron 142,1 mg de un racemato del compuesto del título a partir de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)-2-metilpentanoico (870 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 51 y 52. El racemato se separó mediante CHIRALCEL™ OD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 80:20) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 7,9 minutos (8,8 mg; ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 11,4 minutos (8,7 mg; ee > 99%).

Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 7,9 minutos son los siguientes.

ESI-MS; m/z 444 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,83 (s, 3H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29-2,37 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,14 (ddd, J = 15,6, 10,4, 5,2 Hz, 1H), 4,27 (ddd, J = 15,6, 8,8, 6,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,95-7,01 (m, 2H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 3H), 7,58 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H).

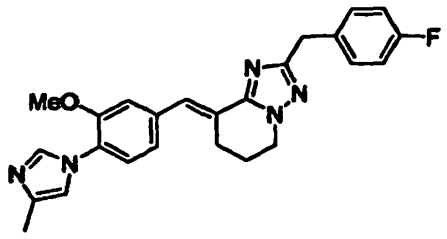
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 11,4 minutos son los siguientes.

ESI-MS; m/z 444 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,83 (s, 3H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29-2,37 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,14 (ddd, J = 15,8, 10,4, 5,2 Hz, 1H), 4,27 (ddd, J = 15,6, 8,8, 6,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,95-7,01 (m, 2H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 3H), 7,58 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H).

Ejemplo 81

Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-8-{1-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil(E)-metiliden-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 106]



Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-N-{3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-oxopiperidin-1-il}acetamida e N'-(5-cloro-2-{1-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}pentanoil}hidrazida de ácido (4-fluorofenil)acético

Se añadieron IPEA (0,5 mL), HOBT (128 mg) y EDC (182 mg) a una solución de dihidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}valérico (200 mg) y ácido 4-fluorofenilacético (73 mg) en DMF (3 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante seis horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 75 mg de 2-(4-fluorofenil)-N-{3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-2-oxopiperidin-1-il}jacetamida y 217 mg de N'-{5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}pentanoil}hidrazida de ácido (4-fluorofenil)acético.

El valor de las propiedades de 2-(4-fluorofenil)-N-{3-(1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden)-2-oxopiperidin-1-il}acetamida es el siguiente.

ESI-MS; m/z 449 [M^++ H].

El valor de las propiedades de N'-{5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}pentanoil}hidrazida de ácido (4-fluorofenil)acético es el siguiente.

ESI-MS; m/z 485 [M^+ + H].

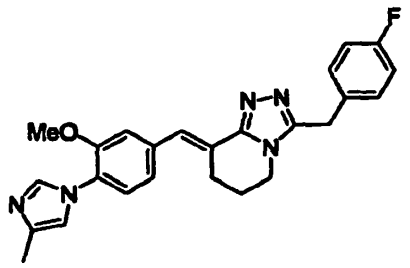
Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Una solución de 2-(4-flurofenil)-N-{3-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden]-2-oxopiperidin-1-il}acetamida (75 mg) en oxicloruro de fósforo (2 mL) se agitó a 120°C durante una hora. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de amonio (257 mg) a una solución del residuo en ácido acético (2 mL), y la solución de reacción se agitó a 150°C durante una hora. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo) para obtener 40 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. ESI-MS: m/z 430 [M^++H].RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,10-2,18 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,90-2,96 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 4,20-4,25 (m, 2H), 6,92 (s ancho, 1H), 6,98 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 7,66 (s ancho, 1H), 7,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplo 82

Síntesis de 3-(4-fluorobencil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-6,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

[Fórmula 107]



Síntesis de 2-{4-cloro-1-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}butil}-5-(4-fluorobencil)[1,3,4]oxadiazol

Una solución de N'-{5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}pentanoil}hidrazida (217 mg) en oxicloruro de fósforo (1 mL) se agitó a 120°C durante dos horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo =1:1 -> acetato de etilo) para obtener 97 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 467 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,15-2,24 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,96-3,01 (m, 2H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 6,94 (s ancho, 1H), 7,02-7,09 (m, 4H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Síntesis de 2-{4-azido-1-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}butil}-5-(4-fluorobencil)[1,3,4]oxadiazol

Se añadieron yoduro de sodio (35 mg) y azida de sodio (20 mg) a una solución de 2-{4-cloro-1-{1-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}butil}-5-(4-fluorobencil)[1,3,4]oxadiazol (72 mg) en DMF (2 mL), y la solución de reacción se agitó a 80°C durante cinco horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador Chromatorex NH; disolvente de elución heptano:acetato de etilo = 3:1 -> acetato de etilo) para obtener 50 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

ESI-MS; m/z 474 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,93-2,02 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,87-2,94 (m, 2H), 3,41 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 6,94 (s ancho,1 1H). 7,02-7,09 (m, 4H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,74 (s ancho, 1H).

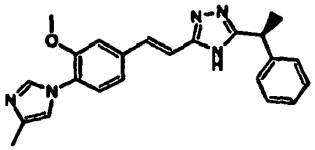
Síntesis de 3-(4-fluorobencil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Se añadieron trifenilfosfina (28 mg) y agua (0,3 mL) a una solución de 2-{4-azido-1-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}butil}-5-(4-fluorobencil)[1,3,4]oxadiazol (50 mg) en THF (5 mL), y la solución de reacción se calentó a reflujo durante cuatro horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Una solución del residuo en ácido acético (2 mL) se calentó a reflujo durante tres horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 40 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,95-2,02 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,84-2,90 (m, 2H), 3,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 6,93 (s ancho, 1H), 7,01 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,4, 6,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (s ancho, 1H).

Ejemplo 83

Síntesis de 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-((S)-1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol

[Fórmula 108]



Síntesis de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-acrilonitrilo

Se añadió polvo de monohidrato de hidróxido de litio (2,23 g) a una suspensión de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (10 g) y cianometilfosfonato de dietilo (8,2 g) en THF (50 ml) enfriando con hielo, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadieron acetato de etilo (200 mL) y agua a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se filtró a través de un lecho de gel de sílice (portador Chromatorex™ NH). El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cristalizó en acetato de etilo y hexano, y los cristales se recogieron mediante filtración. Los cristales resultantes se secaron a presión reducida para obtener 7,49 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,90 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

Síntesis de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilimidato de etilo

Una suspensión de (E)-3[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilonitrilo (700 mg) en etanol (6 mL) se saturó con gas cloruro de hidrógeno enfriando con hielo, y a continuación la solución de reacción se agitó a 0°C durante la noche. Se añadió éter dietílico (10 mL) a la solución de reacción. El precipitado se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de heptano-acetato de etilo-etanol) para obtener 127 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 (DMSO-D_6) δ (ppm): 1,29 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,17 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,21 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).

Síntesis de N'-((S)-2-fenilpropionil)hidrazinocarboxilato de terc-butilo

Se añadió EDC (734 mg) a una solución de ácido (S)-(+)-2-fenilpropiónico (Núm. CAS 7782-24-3,500 mg), carbazato de terc-butilo (Núm. CAS 870-48-2, 440 mg) y HOBT (517 mg) en DMF (7,5 ml, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante ocho horas. se añadieron acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. acetato de etilo y heptano se añadieron al residuo resultante, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener 482 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($DMSO-D_6$) δ (ppm): 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,59 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 7,17-7,35 (m, 5H), 8,69 (s, 1H), 9,71 (s, 1H).

Síntesis de monohidrocloruro de la hidrazida de ácido (S)-2-fenilpropiónico

Se añadió cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (2 mL) a una suspensión de N'-((S)-2-fenilpropionil) hidrazinocarboxilato de terc-butilo (470 mg) en acetato de etilo (4mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Se añadió éter dietílico (6 mL) a la solución de reacción, y el polvo precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se secó a presión reducida para obtener 280 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($DMSO-D_6$) δ (ppm): 1,39 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,79 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21-7,37 (m, 5H), 10,29 (s ancho, 3H), 11,22 (s, 1H).

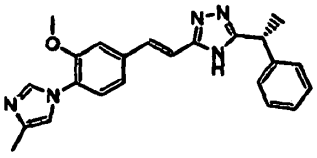
Síntesis de 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-((S)-1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol

Una solución de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilimidato de etilo (30 mg) y TEA (35 ul) en etanol (0,5 ml) se añadió a una solución de monohidrocloruro de la hidrazida de ácido (S)-2-fenilpropiónico (37 mg) y TEA (35 uL) en etanol (0,5 mL), y la solución de reacción se agitó a 75°C durante 19 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice disolvente de elución sistema de acetato de etilo-etanol) para obtener 13,5 mg del compuesto del título con rotación óptica positiva. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 388 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,80 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,32 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,08 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,17 (d ancho, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (s ancho, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

Ejemplo 84

Síntesis de 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1il)fenil]vinil}-5-((R)-1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol

[Fórmula 109]



Síntesis de monohidrocloruro de la hidrazida de ácido (R)-2-fenilpropiónico

Se obtuvieron 272 mg del compuesto del título a partir de ácido (R)-(-)-2-fenilpropiónico (Núm. CAS 7782-26-5, 500 mg) y carbazato de terc-butilo (440 mg) mediante el mismo método que en el Ejemplo 83. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($DMSO-D_6$) δ (ppm):1,39 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,79 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21-7,37 (m, 5H),10,32 (s ancho, 3H), 11,24 (s, 1H).

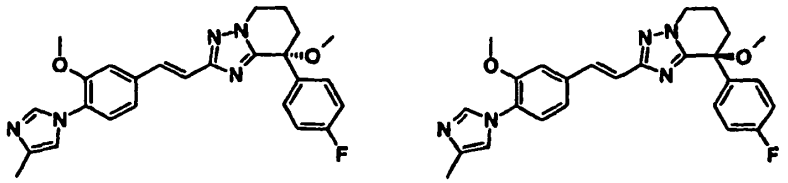
Síntesis de 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-((R)-1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol

Se obtuvieron 17,6 mg del compuesto del título con rotación óptica negativa a partir de monohidrocloruro de la hidrazida de ácido (R)-2-fenilpropiónico (22,5 mg) y (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilimidato etilo de (29 mg) mediante el mismo método que en el Ejemplo 83. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 386 (M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,80 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,32 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,08 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,17 (d ancho, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (s ancho, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

Ejemplos 85 y 86

Síntesis de (-) y (+)-8-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 110]



Síntesis de dihidrocloruro de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)acrilimidato de etilo

Se hizo burbujear gas cloruro de hidrógeno en una suspensión de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilonitrilo (7,45 g) en etanol (75 mL) enfriando con hielo durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 15 minutos, y a continuación la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida. A continuación, se añadieron al residuo etanol y éter dietílico, y el polvo precipitado se recogió mediante filtración. El polvo resultante se cristalizó en etanol y éter dietílico para obtener 9,22 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 286 [M^++ H - 2HCl]. RMN H^1 ($DMSO-D_6$) δ (ppm): 1,46 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,54 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,68-7,77 (m, 3H), 8,01 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H).

Síntesis de (4-fluorofenil)metoxiacetato de metilo

Se añadió carbonato de cesio (6,5 g) a una solución de ácido 4-fluoromandélico (Núm. CAS 395-33-5, 1,7 g) y yoduro de metilo (1,9 mL) en DMF (15 ml), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 11 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 1,22 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,40 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,75 (s, 1H), 7,02-7,70 (m, 2H), 7,39-7,43 (m, 2H).

Síntesis de 5-cloro-2-(4-fluorofenil)-2-metoxivalerato de metilo

Una solución de (4-fluorofenil)metoxiacetato de metilo (300 mg) en THF (1,5 mL) se añadió gota a gota a -78°C a una solución en THF (7 mL) de diisopropilamiduro de litio preparada a partir de diisopropilamina (0,26 mL) y n-butil litio (2,66 M solución en hexano, 0,63 mL). A continuación, la solución de reacción se calentó gradualmente a -30°C. Se añadió gota a gota 1-cloro-3-yodopropano (0,25 ml) a la solución de reacción a -30°C. A continuación, la solución de reacción se calentó gradualmente a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadieron sucesivamente una solución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 1 N, agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 152 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,60-1,70 (m, 2H), 2,24-2,31 (m, 1H), 2,42-2,51 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H).

Síntesis de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil}-2-metoxivalérico

Se añadió solución de hidróxido de sodio 4 N (0,2 mL) a una mezcla disolvente de 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-2-metoxivalerato de metilo (141 mg) en THF (1 mL) y metanol (0,5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadieron metanol (0,5 mL) y una solución de hidróxido de sodio 4 N (0,1 mL) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción que a continuación se lavó con éter dietílico. Se añadieron ácido clorhídrico 1 N (1,4 mL) y acetato de etilo a la capa acuosa resultante, y se separó la capa orgánica. La capa de acetato de etilo resultante se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa de acetato de etilo resultante se concentró a presión reducida para obtener 109 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,75-1,85 (m, 2H), 2,31-2,40 (m, 1H), 2,50-2,59 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,51-3,73 (m, 2H),

7,05-7,11 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H).

Síntesis de N'-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)-2-metoxipentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

Se añadió cloruro de oxalilo (44 µL) a una mezcla disolvente de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)-2-metoxivalérico (108 mg) en cloruro de metileno (1 mL) y DMF (1 gota) enfriando con hielo, y a continuación la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución del cloruro de ácido se añadió gota a gota a una solución de carbazato de terc-butilo (82 mg) y TEA (0,3 mL) en cloruro de metileno (2 mL) enfriando con hielo, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 90 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 397 [M^+ + Na]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,45 (s, 9H), 1,72-1,92 (m, 2H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 1H), 6,31 (s ancho, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 2H), 8,42 (s, 1H).

Síntesis de monohidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)-2-metoxivalérico

Se disolvió N'-[5-cloro-2-(4-fluorofenil)-2-metoxipentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo (90 mg) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 70 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener 81 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 297 [M^+ - HCl + Na].

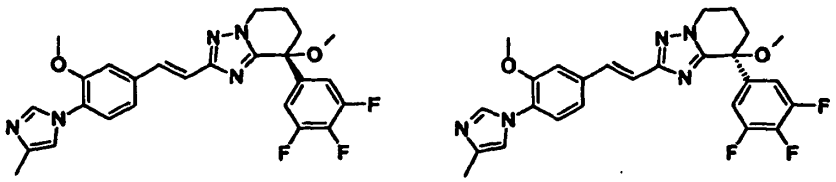
Síntesis de (-) y (+)-8-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Una solución de monohidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)-2-metoxivalérico (81 mg) y TEA (0,16 ml) en etanol (1 ml) se añadió a una solución de hidrocloruro de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilimidato de etilo (94 mg) y TEA (0,18 ml) en etanol (1 ml), y la solución de reacción se agitó a 75°C durante 24 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo) y se purificó de nuevo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 36 mg de 8-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en forma de un racemato. A continuación, el racemato se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 15 minutos y rotación óptica negativa (14,2 mg, ee 100%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 18 minutos y rotación óptica positiva (14,3 mg, ee > 99%).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 15 minutos son los siguientes.
ESI-MS; m/z 480 (M^+ + H). RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,98-2,07 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,33-2,40 (m, 1H), 2,43-2,55 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,14-4,22 (m, 1H), 4,33-4,40 (m, 1H), 8,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,12 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,57 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 18 minutos son los siguientes.
ESI-MS; m/z 460 (M^+ + H). RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,98-2,07 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,33-2,40 (m,1H), 2,43-2,55 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,14-4,22 (m, 1H), 4,33-4,40 (m, 1H), 6,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,12 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,57 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplos 87 y 88

Síntesis de (-) y (+)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil1vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 111]



Síntesis de hidroxi-(3,4,5-trifluorofenil)acetato de metilo

Se añadió gota a gota cianuro de trimetilo (3,2 mL) a una suspensión de 3,4,5-trifluorobenzaldehído (3,2 g) y yoduro de cinc (0,64 g) en cloruro de metileno (30 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró. Una mezcla disolvente del residuo resultante en metanol (30 mL) y ácido clorhídrico concentrado (20 mL) se calentó a reflujo durante dos horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, y se añadió bicarbonato de sodio en polvo (19 g) a la solución de reacción mientras se agitaba. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron agua y éter dietílico al residuo resultante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo), y los cristales de color amarillo resultantes se recristalizaron en heptano para obtener 3,11 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,08-7,14 (m, 2H).

Síntesis de N'-(5-cloro-2-metoxi-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

El hidroxi-(3,4,5-trifluorofenil)acetato de metilo (1,8 g) se metil-eterificó, se alquiló, y se hidrolizó y a continuación se amidó con carbazato de terc-butilo mediante el mismo método que en los Ejemplos 85 y 86 para obtener 15 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,45 (s, 9H), 1,68-1,92 (m, 2H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,43-2,51 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,51-3,56 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 1H), 6,29 (s ancho, 1H), 7,08-7,17 (m, 2H), 8,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

Síntesis de Monohidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-metoxi-2-(3,4,5-trifluorofenil)valérico

Se obtuvieron 13 mg del compuesto del título a partir de N'-[5-cloro-2-metoxi-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo (15 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 85 y 86. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 311 [M^+ - HCl + H].

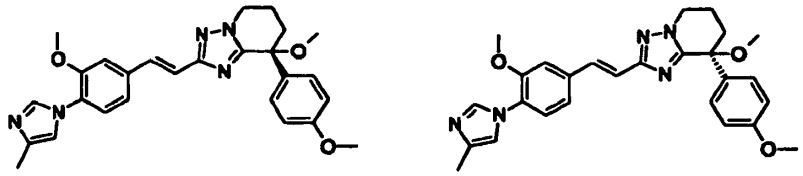
Síntesis de (-) y (+)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Se obtuvieron 3,1 mg de 8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en forma de un racemato a partir de dihidrocloruro de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilacrilimidato de etilo (17 mg) y monohidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-metoxi-2-(3,4,5-trifluorofenil)valérico (13 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 85 y 86. A continuación, el racemato se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 14,5 minutos y rotación óptica negativa (1,16 mg, ee 100%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 17,5 minutos y rotación óptica positiva (1,19 mg, ee >98%).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 14,5 minutos son los siguientes.
ESI-MS; m/z 496 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,91-2,08 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,30-2,37 (m, 1H), 2,45-2,58 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,13-4,21 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,10 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,56 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 17,5 minutos son los siguientes. ESI-MS; m/z 496 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,91-2,08 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,30-2,37 (m, 1H), 2,45-2,58 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,13-4,21 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,10 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,58 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H).

Ejemplos 89 y 90

Síntesis de (-) y (+)-8-metoxi-2-{(E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}vinil-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 112]



Síntesis de metoxi-(4-metoxifenil)acetato de metilo

Una solución al 28% de metóxido de sodio en metanol (12,8 g) y diacetato de yodobenceno (7,15 g) se añadieron a una solución de 4-metoxifenilacetato de metilo (4,0 g) en metanol (60 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante cinco días. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (67 ml) a la solución de reacción enfriando con hielo, y el metanol se evaporó de la solución de reacción a presión reducida. Se añadió acetato de etilo a la capa acuosa restante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 725 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,37 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,72 (s, 1H), 8,89 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 2H).

Síntesis de N'-[5-cloro-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo y N'-[2-metoxi-2-(4-metoxifenil)acetil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

Se obtuvieron 248 mg de una mezcla de 5-cloro-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)valerato metilo con metoxi-(4-metoxifenil)acetato de metilo a partir de hidroxi-(4-metoxifenil)acetato metilo (724 mg) y 1-cloro-3-yodopropano (0,56 ml) mediante el mismo método que en los Ejemplos 85 y 86. A continuación, la mezcla de ésteres se hidrolizó y se amidó con carbazato de terc-butilo de acuerdo con el método de los Ejemplos 85 y 86 para obtener 32 mg de N'-[5-cloro-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo y 122 mg de N'-(2-metoxi-2-(4-metoxifenil) acetil)hidrazinocarboxilato de terc-butilo.
Los valores de las propiedades de N'-[5-cloro-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,45 (s, 9H), 1,70-1,92 (m, 2H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,47-2,55 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,33 (s ancho, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,44 (s, 1H).
Los valores de las propiedades de N'-[2-metoxi-2-(4-metoxifenil)acetil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,48 (s, 9H), 3,38 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,69 (s, 1H), 6,36 (s ancho, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,31 (s ancho, 1H).

Síntesis de monohidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)valérico

Se obtuvieron 29 mg del compuesto del título a partir de N'-[5-cloro-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo (32 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 85 y 86. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 309 [M^+ - HCl + Na].

Síntesis de (-) y (+)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,8,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

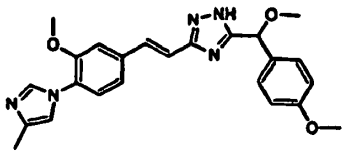
Se obtuvieron 2,6 mg de 8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en forma de un racemato a partir de dihidrocloruro de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilimidato de etilo (36 mg) y monohidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)valérico (29 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 85 y 88. A continuación, el racemato se separó mediante CHIRALPAK™ OJ-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol al 30% /hexano) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 13 minutos y rotación óptica negativa (1,25 mg, ee 100%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 18,5 minutos y rotación óptica positiva (0,93 mg, ee >90%).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 13 minutos son los siguientes.
ESI-MS; m/z 472 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,93-2,12 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,33-2,50 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,13-4,22 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,13 (d, J =

16,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 18,5 minutos son los siguientes.
ESI-MS; m/z 472 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,93-2,12 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,33-2,50 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,13-4,22 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,13 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H).

Ejemplo 91

Síntesis de 5-[metoxi-(4-metoxifenil)metil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vlnil}-1H-[1,2,4]triazol

[Fórmula 113]



Síntesis de monohidrocloruro de la hidrazida de ácido 2-metoxi-2-(4-metoxifenil)acético

Se obtuvieron 100 mg del compuesto del título a partir de N'-[2-metoxi-2-(4-metoxifenil)acetil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo (120 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 85 y 86. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 233 [M^+ - HCl + Na].

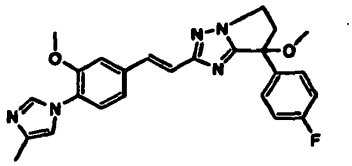
Síntesis de 5-[metoxi-(4-metoxifenil)metil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)fenil]vinil)-1H-[1,2,4]triazol

Se obtuvieron 23,8 mg del compuesto del título a partir de dihidrocloruro de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil] acrilimidato de etilo (110 mg) y monohidrocloruro de la hidrazida de ácido 2-metoxi-2-(4-metoxifenil)acético (100 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 85 y 86. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 432 [M^+ + H] RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 5,44 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplo 92

Síntesis de 7-(4-fluorofenil)-7-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

[Fórmula 114]



Síntesis de 4-cloro-2-(4-fluorofenil)-2-metoxibutirato de metilo

Se obtuvieron 113 mg del compuesto del título a partir de (4-fluorofenil)metoxiacetato de metilo (900 mg) y 1-cloro-2-yodoetano (1,3 g) de acuerdo con el método de los Ejemplos 85 y 86. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. RMN H^1 ($CDCl_3$) 8 (ppm): 2,65 (ddd, J = 18,4, 10,8, 4,8 Hz, 1H), 2,79 (ddd, J = 18,4, 10,8, 5,6 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,27-3,41 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,38-7,48 (m, 2H).

Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-3-metoxidihidrofuran-2-ona

A una solución de hidróxido de sodio 5 N (0,5 mL) se le añadió a una solución de 4-cloro-2-(4-fluorofenil)-2-metoxibutirato de metilo (113 mg) en metanol (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió agua a la solución de reacción que a continuación se lavó con éter dietílico. Se añadieron ácido clorhídrico 1 N (2,6 mL) y acetato de etilo a la capa acuosa resultante, y se separó la capa orgánica.

La capa de acetato de etilo resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 90 mg de a ácido carboxílico compuesto. Se añadió cloruro de oxalilo (38 µL) una mezcla disolvente del compuesto ácido carboxílico resultante (90 mg) en cloruro de metileno (1 mL) y DMF (1 gota) enfriando con hielo, y a continuación la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de cloruro de ácido se añadió gota a gota a una solución de carbazato de terc-butilo (73 mg) y TEA (0,25 mL) en cloruro de metileno (1,5 mL) enfriando con hielo, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante cinco minutos y a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 37 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,47 (dt, J = 14,0, 6,8 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J = 14,0, 8,8, 4,8 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 4,23 (ddd, J = 8,8, 8,8, 4,8 Hz, 1H), 4,46 (dt, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 7,08-7,14(m, 2H), 7,43-7,49 (m, 2H).

Síntesis de hidrazida de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-metoxibutírico

Una solución de hidrazina (29 mg) en etanol (0,5 mL) se añadió a una solución de 3-(4-fluorofenil)-3-metoxidihidrofuran-2-ona (37 mg) en etanol (1,2 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener 41 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 265 (M^+ + Na). RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,80 (s ancho, 1H), 2,40 (dt, J =14,4, 8,4 Hz, 1H), 2,76 (dt, J = 14,4, 6,4 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,72 (s ancho, 2H), 3,83 (s ancho, 2H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 8,01 (s ancho, 1H).

Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-3-metoxi-3-(5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-2H-[1,2,4]triazol-3-il)propan-1-ol

Una solución de hidrazida de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-metoxibutírico (40 mg) en etanol (1,6 mL) se añadió a una solución de dihidrocloruro de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilimidato de etilo (65 mg) y TEA (0,12 mL) en etanol (0,7 mL), y la solución de reacción se agitó a 75°C durante dos días. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: heptano-sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 38 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 464 [M+ + H].

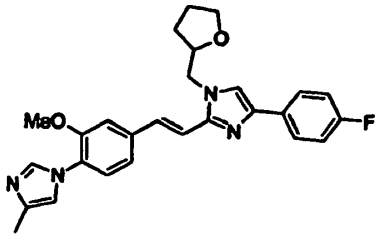
Síntesis de 7-(4-fluorofenil)-7-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b1][1,2,4]triazol

Se añadió trifenilfosfina (22 mg) a una suspensión de 3-(4-fluorofenil)-3-metoxi-3-(5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-2H-[1,2,4]triazol-3-il)propan-1-ol (38 mg) en tetracloruro de carbono (2 mL) y THF (2 mL), y la solución de reacción se calentó a reflujo durante siete horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (Carrier: Chromatorex™ NH; disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo), se purificó de nuevo con cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de acetato de etilo-metanol) y a continuación se purificó por medio de LC-MS. Después de concentrar la fracción objetivo, se añadieron al residuo acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 0,69 mg del compuesto del título.
Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 446 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 2,87 (dt, J = 13,6, 8,0 Hz, 1H), 3,12 (ddd, J = 13,6, 8,0, 2,4 Hz, 1H), 321 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,20 (ddd, J =11,2, 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,36 (dt, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 6,93 (s, ' 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,15 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,65 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H).

Ejemplo 93

Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol

[**Fórmula 115**]

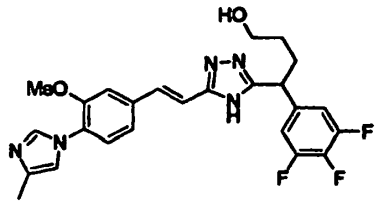


Se obtuvieron 14 mg del compuesto del título a partir de 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil}-1H-imidazol (50 mg) y bromuro de tetrahidrofurfurilo (0,03 mL) mediante el mismo método que en el Ejemplo 2. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,58-1,67 (m,1H), 1,75-1,98 (m, 2H), 2,01-2,10 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,76-3,89 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,06-4,26 (m, 3H), 6,93 (s ancho, 1H), 6,98 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (s ancho, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,69 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,71 (s ancho, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 2H).

Ejemplo 94

Síntesis de 4-{5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-4-(3,4,5-trifluorofenil)butan-1-ol

[Fórmula 116]



Síntesis de acetato de 4-{5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}vinil}-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-4-(3,4,5-trifluorofenil)butilo

Una solución de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico (2,84 g) en oxicloruro de fósforo (5 mL) se agitó a 120°C durante una hora. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de amonio (5,72 g) a una solución del residuo en ácido acético (5 mL), y la solución de reacción se agitó a 150°C durante 12 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo - > acetato de etilo:metanol = 5:1) para obtener 400 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades de los compuestos son los siguientes. ESI-MS; m/z 526 [M^+ + H].

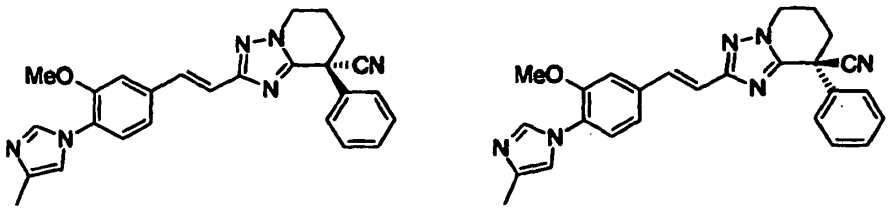
Síntesis de 4-{5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-4-(3,4,5-trifluorofenil)butan-1-ol

Se añadió carbonato de potasio (210 mg) a una solución de acetato de 4-{5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-4-(3,4,5-trifluorofenil)butilo (400 mg) en metanol (3 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 325 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,54-1,68 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,33-2,43 (m, 1H), 3,67-3,72 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,14 (dd, J = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 6,93 (s ancho, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 7,13 (d ancho, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (s ancho, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J =16,0 Hz, 1H), 7,72 (s ancho, 1H).

Ejemplos 95 y 96

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo

[Fórmula 117]



Síntesis de (E)-N-(3-ciano-2-oxo-3-fenilpiperidin-1-il)-3-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida

Se añadió hidrazina (1,2 g) a una solución de 5-cloro-2-ciano-2-fenilpentanoato de etilo (Núm. CAS 52370-87-3, 1 g) en etanol (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se filtró a través de gel de sílice, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto de hidrazida de ácido 5-cloro-2-ciano-2-fenilpentanoico.
Se añadió BOPC1 (1,43 g) a una solución de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (973 mg) e IPEA (1,97 mL) en cloruro de etileno (10 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución del producto bruto obtenido previamente de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-ciano-2-fenilpentanoico en cloruro de metileno (5 mL) a la solución, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 4:1) para obtener 300 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 456 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,96-2,18 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,64-2,74 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,83-3,88 (m, 2H), 6,48 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,84 (s ancho, 1H), 6,93 (s ancho, 1H), 6,95 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,57 (d, J =15,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,68 (s ancho, 1H), 9,42 (s ancho, 1H).

Síntesis de 2-((E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-8-carbonitrilo

Una solución de (E)-N-(3-ciano-2-oxo-3-fenilpiperidin-1-il)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida (300 mg) en oxicloruro de fósforo (2 mL) se agitó a 120°C durante una hora. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de amonio (1,52 g) a una solución del residuo en ácido acético (2 mL), y la solución de reacción se agitó a 150°C durante tres horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución heptano:acetato de etilo =1:1 -> acetato de etilo - > acetato de etilo:metanol = 4:1) para obtener 58 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. ESI-MS; m/z 437 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,12-2,24 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,30-2,42 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,68-2,76 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,30-4,38 (m, 2H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,07 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,58 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,74 (s ancho, 1H).

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo

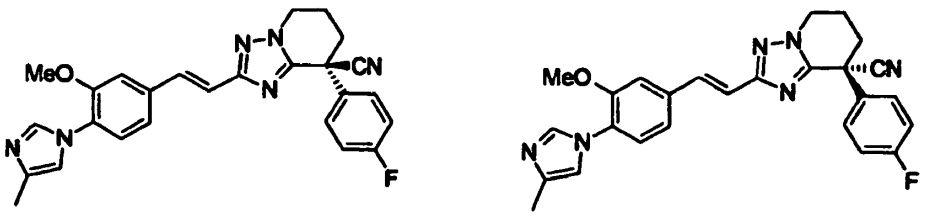
Se separó 2-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo en forma de un racemato obtenido repitiendo el método anterior (82 mg) mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto

ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 14 minutos y rotación óptica positiva (20 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 17 minutos y rotación óptica negativa (24 mg, ee > 99%).

Ejemplos 97 y 98

Síntesis de (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo y (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo

[Fórmula 118]



Síntesis de (E)-N-[3-ciano-3-(4-fluorofenil)-2-oxopiperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida

Se añadió hidrazina (340 mg) a una solución de 5-cloro-2-ciano-2-(4-fluorofenil)pentanoato de etilo (300 mg) en etanol (3 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se filtró a través de gel de sílice, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto de hidrazida de ácido 5-cloro-2-ciano-2-(4-fluorofenil)pentanoico.
Se añadió BOPC1 (270 mg) a una solución de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (274 mg) e IPEA (0,37 mL) en cloruro de metileno (4 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Una solución del producto bruto obtenido previamente de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-ciano-2-(4-fluorofenil)pentanoico en cloruro de metileno (1 mL) se añadió gota a gota a la solución, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante ocho horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución acetato de etilo:heptano =1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 4:1) para obtener 74 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 474 [M^+ + H].

Síntesis de (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo y (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo

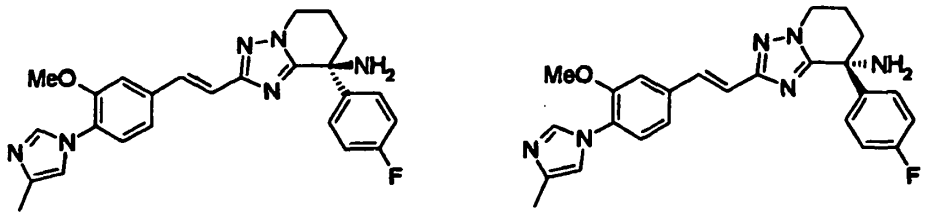
Una solución de (E)-N-[3-ciano-3-(4-fluorofenil)-2-oxopiperidin-1-il]-3-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida (74 mg) en oxicloruro de fósforo (3 mL) se agitó a 120°C durante 12 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de amonio (361 mg) a una solución del residuo en ácido acético (3 mL), y la solución de reacción se agitó a 150°C durante tres horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 29 mg de un racemato del compuesto del título. El racemato obtenido repitiendo la etapa anterior (54 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 15 minutos y rotación óptica negativa (16 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 22 minutos y rotación óptica positiva (12 mg, ee > 99%).
Los valores de las propiedades de (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo son los siguientes.
ESI-MS; m/z 455 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,13-2,20 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,32-2,48 (m, 2H), 2,67-2,74 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,27-4,40 (m, 2H), 6,91 (s ancho, 1H), 7,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 2H), 7,57 (d, J

=18,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz,1H).
Los valores de las propiedades de (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo son los siguientes. ESI-MS; m/z 455 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) 8 (ppm): 2,13-2,20 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,32-2,48 (m, 2H), 2,67-2,74 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,27-4,40 (m, 2H), 6,91 (s ancho, 1H), 7,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J =1,2 Hz, 1H).

Ejemplos 99 y 100

Síntesis de (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ilamina y (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenilvinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ilamina

[Fórmula 119]



Síntesis de 8-azido-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Se añadió ácido metanosulfónico (0,3 mL) a una solución de 8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol sintetizado mediante el método de los Ejemplos 70 y 71 (45 mg) y azida de sodio (66 mg) en TFA (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución se añadió a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo) para obtener 28 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 471 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,94-204 (m, 1H), 2,17-2,29 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,20-4,33 (m, 2H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,10 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J =1,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J =16,4 Hz,1 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

Síntesis de (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ilamina y (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ilamina

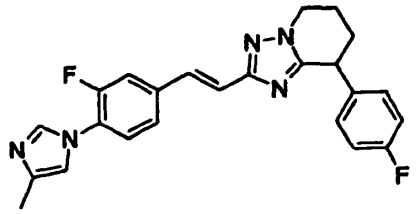
Se añadió indio (64 mg) a una solución de 8-azido-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (26 mg) y ácido clorhídrico concentrado (0,09 mL) en THF (1 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo) para obtener 10 mg de un racemato del compuesto del título. El racemato resultante (10 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 1:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 17 minutos y rotación óptica positiva (2,4 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 23 minutos y rotación óptica negativa (2,4 mg, ee > 99%).
Los valores de las propiedades de (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ilamina son los siguientes.
ESI-MS; m/z 445 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,83-1,96 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,30-2,38 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,14-4,21 (m, 1H), 4,26-4,35 (m, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,00 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,16 (d ancho, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (s ancho, 1H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,55 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,71 (s ancho, 1H).
Los valores de las propiedades de (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-

tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ilamina son los siguientes.
ESI-MS; m/z 445 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,83-1,96 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,30-2,38 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,14-4,21 (m, 1H), 4,26-4,35 (m, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,00 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,16 (d ancho, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (s ancho, 1H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,55 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,71 (s ancho, 1H).

Ejemplo 101

Síntesis de 2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 120]

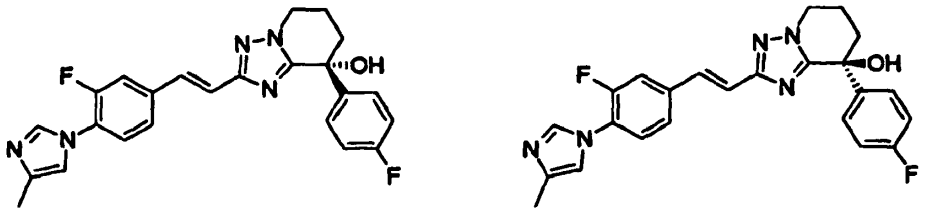


Se obtuvieron 108 mg del compuesto del título a partir de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoico (500 mg) y ácido (E)-3-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (502 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 61 y 62. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 418 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,99-2,14 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 1H), 4,25-4,36 (m, 3H), 6,96 (s ancho, 1H), 7,02 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 7,30-7,37 (m, 3H), 7,46 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,72 (s ancho, 1H).

Ejemplos 102 y 103

Síntesis de (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol y (+)-2-{(E)-2-(3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol

[Fórmula 121]

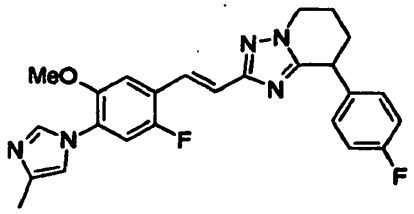


Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%, 20 mg) a una solución de 2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-8-(4-fluorofenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (100 mg) en DMF (2 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora mientras se hacía burbujear gas oxígeno. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. Se separaron 37 mg del racemato producto bruto resultante del compuesto del título mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 14 minutos y rotación óptica negativa (25 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 37 minutos y rotación óptica positiva (19 mg, ee > 99%).
Los valores de las propiedades de (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son los siguientes.
ESI-MS; m/z 434 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,92-2,05 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,30-2,38 (m, 2H), 4,20-4,31 (m, 2H), 4,56 (s ancho, 1H), 6,94 (s ancho, 1H), 7,02 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d ancho, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 4H), 7,42 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,74 (s ancho, 1H).
Los valores de las propiedades de (+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son los siguientes.
ESI-MS; m/z 434 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,92-2,05 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,30-2,38 (m, 2H), 4,20-4,31 (m, 2H), 4,56 (s ancho, 1H), 6,94 (s ancho, 1H), 7,02 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d ancho, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 4H), 7,42 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,74 (s ancho, 1H).

Ejemplo 104

Síntesis de 2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}vinil]-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 122]

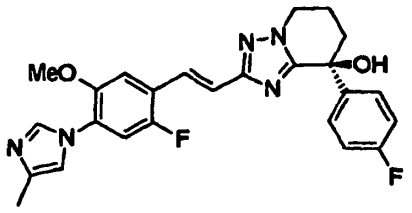


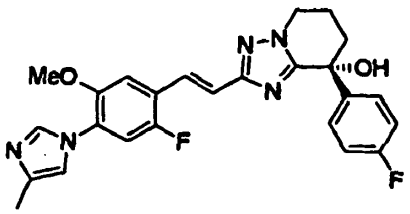
Se obtuvieron 92 mg del compuesto del título a partir de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoico (525 mg) y ácido (E)-3-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (591 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 68 y 69. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 448 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,99-2,14 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,31-2,40 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,25-4,37 (m, 3H), 6,90 (s ancho, 1H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,72 (s ancho, 1H).

Ejemplos 105 y 106

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol y (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil]vinil]-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol

[Fórmula 123]



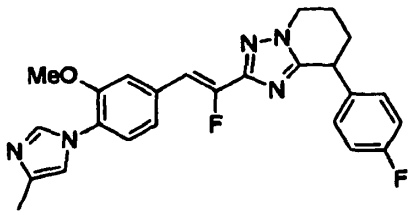


Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%,17 mg) se añadió a una solución de 2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (90 mg) en DMF (2 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos mientras se hacía burbujear gas oxígeno. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El racemato producto bruto resultante del compuesto del título se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol =1:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 11 minutos y rotación óptica positiva (30 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 12 minutos y rotación óptica negativa (25 mg, ee > 99%).
Los valores de las propiedades de (+)-2-((E)-2-12-fluoro-6-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son los siguientes. ESI-MS; m/z 464 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) 8 (ppm): 1,94-2,04 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,30-2,45 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,20-4,33 (m, 2H), 6,87 (s ancho, 1H), 6,95 (d, J =10,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J =16,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,73 (s ancho, 1H).
Los valores de las propiedades de (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imldazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son los siguientes. ESI-MS; m/z 464 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) 8 (ppm): 1,94-2,04 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,30-2,45 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,20-4,33 (m, 2H), 6,87 (s ancho, 1H), 6,95 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 107

Síntesis de 2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 124]

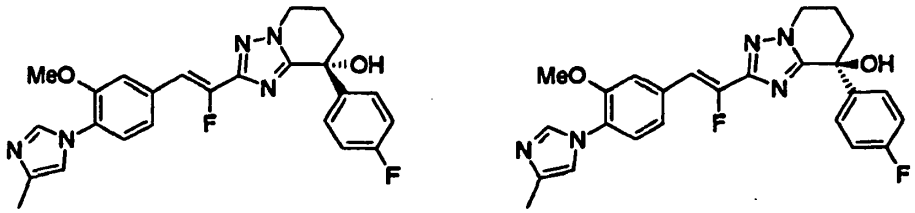


Se obtuvieron 100 mg del compuesto del título a partir de hidrazida de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoico (683 mg) y ácido (Z)-2-fluoro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (770 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 57 y 58. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 448 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,00-2,15 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,31-2,41 (m, 1 H), 3,85 (s, 3H), 4,29-4,37 (m, 3H), 6,71 (d, J = 38,4 Hz, 1H), 6,92 (s ancho, 1H), 7,03 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,33 (s ancho, 1H), 7,70 (s ancho, 1H).

Ejemplos 108 y 109

Síntesis de (-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol y (+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol

[Fórmula 125]

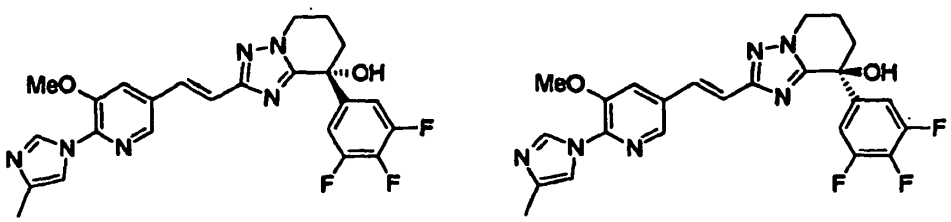


Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%, 18 mg) a una solución de 2-{(Z}-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (98 mg) en DMF (2 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos mientras se hacía burbujear gas oxígeno. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El racemato producto bruto resultante del compuesto del título se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 1:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 9 minutos y rotación óptica negativa (22 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 10 minutos y rotación óptica positiva (19 mg, ee > 99%).
Los valores de las propiedades de (-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-8-(4-fluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son los siguientes.
ESI-MS; m/z 464 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,96-2,07 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,32-2,48 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,23-4,33 (m, 2H), 6,62 (d, J = 38,4 Hz, 1H), 6,87 (s ancho, 1H), 7,00 (dd, J = 18,0, 1,6 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s ancho, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H).
Los valores de las propiedades de (+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son los siguientes.
ESI-MS; m/z 464 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,96-2,07 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,32-2,48 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,23-4,33 (m, 2H), 6,62 (d, J = 38,4 Hz, 1H), 6,87 (s ancho, 1H), 7,00 (dd, J = 18,0, 1,6 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s ancho, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplos 110 y 111

Síntesis de (-)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol y (+)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol

[Fórmula 126]



Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%, 4 mg) a una solución de 2-((E)-2-[5-metoxi-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil]-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (21 mg) sintetizada mediante el método de los Ejemplos 59 y 60 en DMF (2 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos mientras se hacía burbujear gas oxígeno. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El racemato producto bruto resultante del compuesto del título se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 1:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 7 minutos y rotación óptica negativa (3,7 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 10 minutos y rotación óptica positiva (3,2 mg, ee > 99%).

Los valores de las propiedades de (-)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son los siguientes.

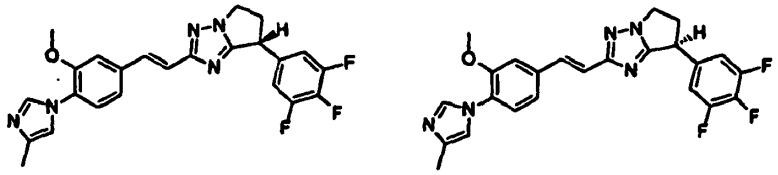
ESI-MS; m/z 483 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,01-2,16 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,30-2,39 (m, 1 H), 2,40-2,53 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,19-4,28 (m, 1H), 4,29-4,36 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 3H), 7,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,46 (s ancho, 1H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (s ancho, 1H).

Los valores de las propiedades de (+)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son los siguientes. ESI-MS; m/z 483 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,01-2,16 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,40-2,53 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,19-4,28 (m, 1H), 4,29-4,36 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 3H), 7,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,46 (s ancho, 1H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (s ancho, 1H).

Ejemplos 112 y 113

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2-b]triazol y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

[Fórmula 127]



Síntesis de ácido 4-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)butírico

Se añadió una solución 2,66 M de butil litio en hexano (20 mL) a una solución de ácido 3,4,5-trifluorofenilacético (5,00 g) en THF (150 mL) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C, y la solución de reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos. La solución de reacción se agitó adicionalmente a 0°C durante una hora. A continuación, se añadió 1-bromo-2-cloroetano (2,2 mL) a 0°C, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 4,54 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,13-2,22 (m, 1H), 2,45-2,54 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 11,6, 8,4, 4,8 Hz, 1H), 3,58 (ddd, J = 11,6, 8,4, 5,2 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H).

Síntesis de N'-[4-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)butiril]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

Se añadieron cloruro de oxalilo (0,63 mL) y DMF (1 gota) a una solución de ácido 4-cloro-2-(3,4,5-

trifluorofenil)butírico (1,17 g) en cloruro de metileno (30 mL) a 0°C, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 4-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)butirilo. Se añadió una solución de cloruro de 4-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)butirilo en THF (5 mL) a una solución de carbazato de terc-butilo (600 mg) y trietilamina (3,1 mL) en THF (20 mL) a 0°C, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se añadió a una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 1,35 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 389 [M^+ + Na]

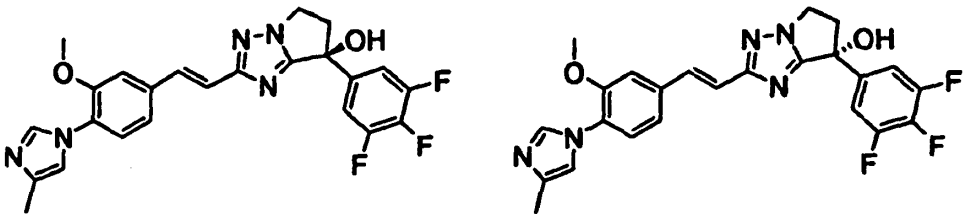
Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazolo

Una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (20 mL) se añadió a N'-[4-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)butiril]hidrazinocarboxilato de terc-butilo (1,35 g). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se concentró a presión reducida para obtener hidrocloruro de la hidrazida de ácido 4-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)butírico (1,18 g). Se añadió una solución de hidrocloruro de la hidrazida de ácido 4-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)butírico (552 mg) y trietilamina (0,95 mL) en etanol (10 mL) a una solución de dihidrocloruro de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilimidato de etilo (500 mg) y trietilamina (1 mL) en etanol (10 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 80°C durante 21 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 131 mg del compuesto del título en forma de un racemato. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 452 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) 8 (ppm): 2,30 (s, 3H), 2,81-2,72 (m, 1H), 3,22-3,32 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,17-4,27 (m, 1H), 4,30-4,48 (m, 1H), 4,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,08 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,58 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H).
El compuesto del título en forma de un racemato obtenido anteriormente (131 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 23 minutos y rotación óptica positiva (52 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 32 minutos y rotación óptica negativa (55 mg).

Ejemplos 114 y 115

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

[Fórmula 128]



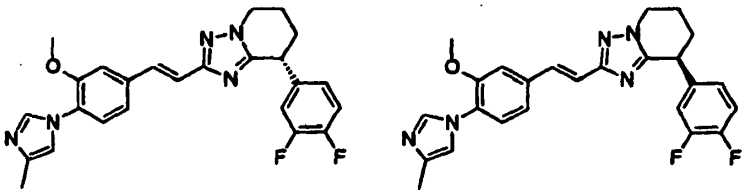
Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%, 9 mg) a una solución del compuesto ópticamente activo obtenido en los Ejemplos 112 y 113 con un tiempo de retención de 23 minutos y rotación óptica positiva, 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (50 mg) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos mientras se hacía burbujear gas oxígeno y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente en una atmósfera de oxígeno durante una hora. Se añadió una solución de tiosulfato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto resultante se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH;

disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo, a continuación sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 32 mg del compuesto del título en forma de un racemato. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 468 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,25 (s, 3H), 2,86-2,95 (m, 1H), 3,05-3,13 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,22-4,30 (m, 1H), 4,36-4,44 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,95 (s ancho, 1H), 7,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 0,8 Hz, 1H).
El compuesto del título en forma de un racemato obtenido anteriormente (32 mg) se separó mediante CHIRALCEL™ OJ-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 4:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 21 minutos y rotación óptica positiva (14 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 32 minutos y rotación óptica negativa (14 mg).

Ejemplos 116 y 117

Síntesis de (+)-8-(3,4-difluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(3,4-difluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 29]



Síntesis de 1-amino-3-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona

Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%, 0,48 g) se añadió a una solución de (3,4-difluorofenil)acetato de metilo (Núm. CAS 210530-71-5, 2,04 g) en DMF (30 mL) a 0°C, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 1-cloro-3-yodopropano (1,3 mL) a la solución de reacción a 0°C, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. una solución saturada de cloruro de amonio se añadió a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto resultante se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió monohidrato de hidrazina (5,5 g) a una solución del residuo resultante en etanol (50 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 80°C durante siete horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo, a continuación sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 1,42 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. ESI-MS; m/z 227 [M^+ + H].RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,84-2,06 (m, 3H), 210-2,21 (m, 1H), 3,53-3,71 (m, 3H), 4,59 (s ancho, 2H), 6,89-6,95 (m, 1H), 6,97-7,05 (m, 1H), 7,06-7,26 (m, 1H).

Síntesis de (E)-N-[3-(3,4-difluorofenil)-2-oxopiperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida

Se añadieron IPEA (1,5 mL), 1-amino-3-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona (420 mg) y BOPCI (0,53 g) a una solución de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (450 mg) en cloruro de metileno (15 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución sistema de hexano-acetato de etilo, a continuación sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 572 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 467 [M^+ + H].

Síntesis de (+)-8-(3,4-difluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(3,4-difluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Una solución de (E)-N-[3-(3,4-difluorofenil)-2-oxopiperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil]acrilamida (572 mg) en oxicloruro de fósforo (8 mL) se calentó a reflujo durante una hora. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron ácido acético (5 mL) y acetato de amonio (4,7 g) al residuo resultante, y la solución de reacción se agitó a 150°C durante dos horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 373 mg del compuesto del título en forma de un racemato. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

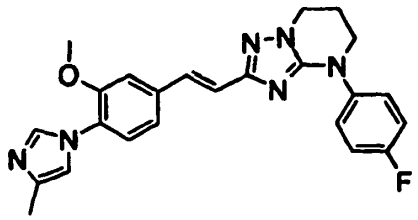
ESI-MS; m/z 448 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) 8 (ppm): 1,93-2,27 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,32-2,42 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,25-4,33 (m, 3H), 6,87-6,94 (m, 2H), 6,95-7,02 (m, 1H), 7,06 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 3H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,51 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

El compuesto del título en forma de un racemato (16 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 17 minutos y rotación óptica positiva (7,6 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 23 minutos y rotación óptica negativa (7,7 mg).

Ejemplo 118

Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4,5,6,7-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

[Fórmula 130]



Síntesis de 3-(4-fluorofenilamino)propan-1-ol

Se añadieron 4-fluoroanilina (3,82 g) y tetrafluoroborato de litio (3,32 g) a una solución de oxetano (1,00 g) en acetonitrilo (20 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 64 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 2,37 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

ESI-MS; m/z 170 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) 8 (ppm): 1,88 (tt, J = 6,4. 6,0 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,55-6,62 (m, 2H), 6,86-6,93 (m, 2H).

Síntesis de 1-amino-3-(4-fluorofenil)tetrahidropirimidin-2-ona

Se añadió cloruro de tionilo (5,3 mL) a una solución de 3-(4-fluorofenilamino)propan-1-ol (2,37 g) en tolueno (30 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 60°C durante cinco horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron hielo y una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo (100 mL). Se añadió heptano (100 mL) al extracto resultante, y la solución se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener (3-cloropropil)-(4-fluorofenil)amina. Se añadieron trietilamina (5,4 mL) y clorocarbonato de fenilo (1,9 mL) a una solución de (3-cloropropil)-(4-fluorofenil)amina (2,40 g) en THF (40 mL) a 0°C, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener fenilo (3-cloropropil)-(4-fluorofenil)carbamato (3,93 g). Se añadió monohidrato de hidrazina (0,40 mL) a una solución de fenilo (3-cloropropil)-(4-fluorofenil)carbamato (500 mg) en etanol (10 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se agitó a 60°C durante una hora y se calentó a reflujo durante siete horas. Se añadió monohidrato de hidrazina (0,40 mL) a la solución de reacción, y la solución de reacción se calentó a reflujo durante 13 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato

de sodio al residuo, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo, a continuación sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 265 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. ESI-MS; m/z 210 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,15 (tt, J = 6,4, 5,6 Hz, 2H), 3,58-3,67 (m, 4H), 4,31 (s ancho, 2H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H).

Síntesis de (E)-N-[3-(4-fluorofenil)-2-oxotetrahidropirimidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida

Se añadieron IPEA (0,51 mL), ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)fenil]acrílico (150 mg) y BOPCl (0,18 g) a una solución de 1-amino-3-(4-fluorofenil)tetrahidropirimidin-2-ona (132 mg) en cloruro de metileno (5 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución sistema de hexano-acetato de etilo, a continuación sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 261 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 450 [M^+ + H].

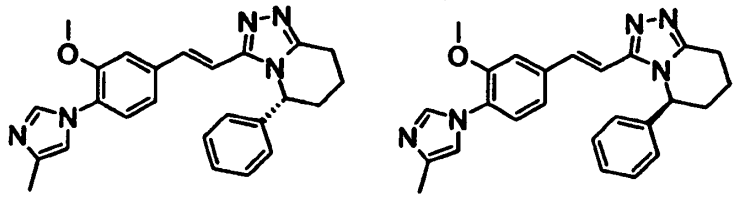
Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Una solución de (E)-N-[3-(4-fluorofenil)-2-oxotetrahidropirimidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida (261 mg) en oxicloruro de fósforo (3 mL) se calentó a reflujo durante una hora. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron ácido acético (2 mL) y acetato de amonio (2,2 g) al residuo resultante, y la solución de reacción se agitó a 150°C durante dos horas.
Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 179 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 431 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) 8 (ppm): 2,30 (s, 3H), 2,37 (tt, J = 6,4,5,6 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,23 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,92 (s ancho, 1H) , 6,95 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,07-7,18 (m, 4H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 16,4 Hz, 1H) 7,47-7,54 (m, 2H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplos 119 y 120

Síntesis de (+)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina y (-)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

[Fórmula 131]



Síntesis de 4-(5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}[1,3,4]-1-oxadiazol-2-il}-1-fenilbuten-1-ona

Se añadió IPEA (2,5 mL) a una suspensión de hidrazida de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (500 mg) en cloruro de metileno (12 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron ácido 4-benzoilbutírico (334 mg) y BOPCl (442 mg) a la solución de reacción a temperatura ambiente, y se añadió a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida para obtener N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 5-oxo-5-

fenilpentanoico (692 mg). Se añadieron imidazol (494 mg), tetrabromuro de carbono (2,36 g) y trifenilfosfina (559 mg) a una suspensión de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 5-oxo-5-fenilpentanoico (634 mg) en cloruro de metileno (15 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo, a continuación sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 515 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 429 [M^+ + H].

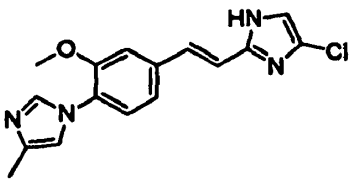
Síntesis de (+)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina y (-)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Se añadió borohidruro de sodio (96 mg) a una solución de 4-{5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil]vinil}[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1-fenilbuten-1-ona (515 mg) en metanol (10 mL) a 0°C, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto resultante se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron trietilamina (0,43 mL) y cloruro de ácido metanosulfónico (0,12 mL) a una solución del residuo resultante en cloruro de metileno (10 mL) a 0°C, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la solución de reacción se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió azida de sodio (134 mg) a una solución del residuo resultante en DMF (10 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió trifenilfosfina (405 mg) a una mezcla disolvente del residuo resultante en THF (10 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 60°C durante una hora. Se añadió agua (0,5 mL) a la solución de reacción, y a continuación la solución de reacción se agitó a 60°C durante 4,5 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. THF y tolueno se añadieron al residuo, y la solución se concentró de nuevo a presión reducida. Una solución del residuo resultante en ácido acético (5 mL) se calentó a reflujo durante una hora. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución sistema de hexano-acetato de etilo, a continuación sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 270 mg del compuesto del título en forma de un racemato. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 412 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,83-1,95 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,34-2,45 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H), 3,15-3,24 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,40 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,54 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H).
El compuesto del título en forma de un racemato (12 mg) se separó mediante CHIRALCEL™ OD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 15 minutos y rotación óptica positiva (4,6 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 20 minutos y rotación óptica negativa (4,7 mg).

Ejemplo 121

Síntesis de 4-cloro-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol

[Fórmula 132]



Síntesis de (E)-N-cianometil-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida

Se añadieron EDC (4,48 g), HOBT (3,14 g) e IPEA (6,76 mL) sucesivamente a una solución de ácido (E)-3-[3-

metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (2 g) e hidrocloruro de aminoacrilonitrilo (1,08 g) en DMF (25 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró a través de un lecho de gel de sílice (Chromatorex NH). El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó (heptano-sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 1,24 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 (CD_3OD) 8 (ppm): 2,24 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 6,66 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,63 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

Síntesis de 4-cloro-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol

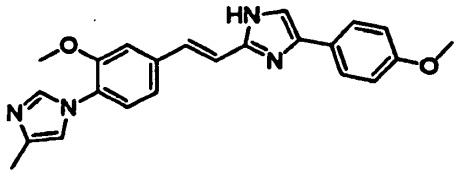
Se añadió tetracloruro de carbono (0,326 mL) a una solución de (E)-N-cianometil-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida (400 mg) y trifenilfosfina (888 mg) en acetonitrilo (20 mL), y la solución de reacción se agitó a 45°C durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución acetato de etilo) para obtener 76 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

ESI-MS; m/z 315 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,89 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,98-7,01 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H).

Ejemplo 122

Síntesis de 4-(4-metoxifenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol

[Fórmula 33]



Síntesis de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-N-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]acrilamida

Se añadieron sucesivamente EDC (223 mg), HOBT (157 mg) e IPEA (0,337 mL) a una solución de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (100 mg) e hidrocloruro de 2-amino-1-(4-metoxifenil)etanona (Núm. CAS 3883-94-1, 117 mg) en DMF (3 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución acetato de etilo) para obtener 104,7 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,77 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 5,2, 2,8 Hz, 2H), 7,16-7,27 (m, 3H), 7,65 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 5,2, 2,8 Hz, 1H).

Síntesis de 4-(4-metoxifenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol

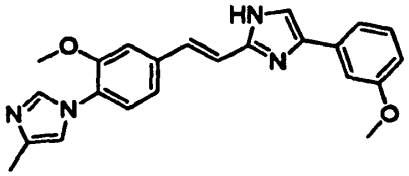
Se añadió acetato de amonio (379 mg) a una solución de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-N-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]acrilamida (100 mg) en ácido acético (3 mL), y la solución de reacción se agitó a 120°C durante 12 horas. La solución de reacción se concentró. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo:2-propanol = 20:1) para obtener 15 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,90-7,03 (m, 6H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,69 (m, 2H).

Ejemplo 123

Síntesis de 4-(3-metoxifenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol

[Fórmula 134]

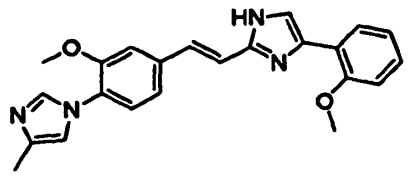


Se obtuvieron 6,0 mg del compuesto del título a partir de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)fenil]acrílico (100 mg) e hidrocloruro de 2-amino-1-(3-metoxifenil)etanona (Núm. CAS 24037-72-7,117 mg) mediante el mismo método que en el Ejemplo 122. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,82 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,05-7,09 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,71 (s, 1H).

Ejemplo 124

Síntesis de 4-(2-metoxifenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol

[Fórmula 135]

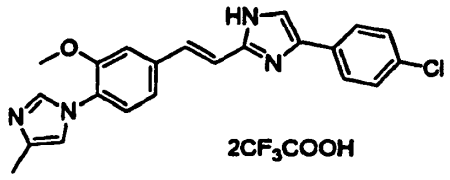


Se obtuvieron 23,8 mg del compuesto del título a partir de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (100 mg) e hidrocloruro de 2-amino-1-(2-metoxifenil)etanona (Núm. CAS 34589-97-4, 117 mg) mediante el mismo método que en el Ejemplo 122. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,99-7,12 (m, 5H), 7,19-7,31 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,71 (s, 1H).

Ejemplo 125

Síntesis de ditrifluoroacetato 4-(4-clorofenil)-2-{(E-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol

[Fórmula 136]

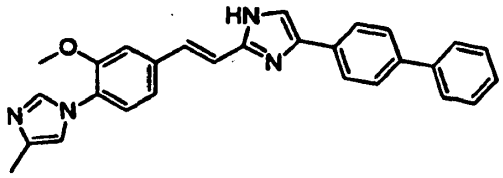


Se obtuvo un producto bruto del compuesto del título a partir de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (150 mg) e hidrocloruro 2-amino-1-(4-clorofenil)etanona (Núm. CAS 5487-71-0, 144 mg) mediante el mismo método que en el Ejemplo 33. El producto bruto se purificó mediante LC-MS para obtener 3,5 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 391 [M^+ + H], RMN H^1 (CD_3OD) δ (ppm): 2,44 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 7,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,75-7,81 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 126

Síntesis de 4-(4-bifenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol

[Fórmula 137]

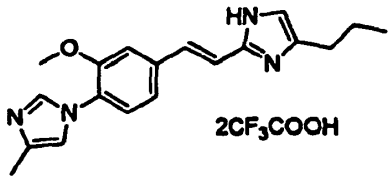


Se obtuvieron 6,6 mg del compuesto del título a partir de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (150 mg) e hidrocloruro de 2-amino-1-(4-bifenil)etanona (Núm. CAS 71350-68-0, 173 mg) mediante el mismo método que en el Ejemplo 33. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 433 [M^+ + H].

Ejemplo 127

Síntesis de ditrifluoroacetato de 4-(4-propil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol

[Fórmula 138]

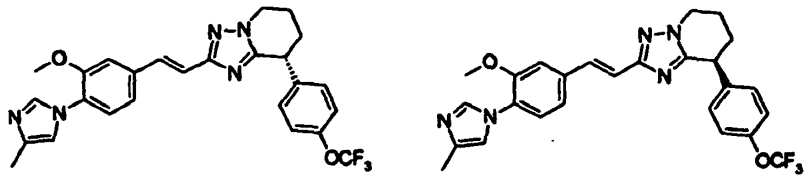


Se obtuvo un producto bruto del compuesto del título a partir de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (150 mg) e hidrocloruro de 1-aminopentan-2-ona (Núm. CAS 41172-98-9, 88,2 mg) mediante el mismo método que en el Ejemplo 33. El producto bruto se purificó mediante LC-MS para obtener 1,7 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 323 [M^+ + H].

Ejemplos 128 y 129

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 139]

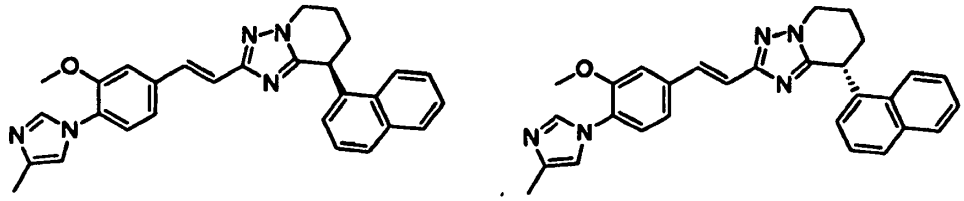


Se obtuvo un racemato del compuesto del título a partir de ácido 5-cloro-2-(4-trifluorometoxifenil)pentanoico (1,1 g) mediante el mismo método que en los Ejemplos 51 y 52. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 7,7 minutos y rotación óptica positiva (9,2 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 12,9 minutos y rotación óptica negativa (9,1 mg, ee > 99%).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 7,7 minutos son los siguientes. ESI-MS; m/z 496 [M^+ + H], RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,02-2,21 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,33-2,39 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,27-4,37 (m, 3H), 6,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,12-7,22 (m, 7H), 7,50 (d, J = 16,0 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 12,9 minutos son los siguientes. ESI-MS; m/z 496 [M^+ + H], RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,02-2,21 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,33-2,39 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,27-4,37 (m, 3H), 6,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,12-7,22 (m, 7H), 7,50 (d, J = 16,0 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Ejemplos 130 y 131

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 140]



Síntesis de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloilhidrazida de ácido 5-cloro-2-naftalen-1-ilpentanoico

Se añadieron IPEA (6,05 mL) y BOPCl (2,78 g) a una solución de ácido 5-cloro-2-naftalen-1-ilpentanoico (2,4 g) sintetizado de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, pág. 365 y dihidrocloruro de la hidrazida de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (2,4 g) en cloruro de metileno (50 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1 N a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con una solución de hidróxido de sodio 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador. Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo:metanol = 20:1) y a continuación se solidificó con terc-butil metil éter. Después de eso, el sólido se recogió mediante filtración para obtener 2,2 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,72-1,81 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,43-2,50 (m, 1H), 3,46-3,57 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,60 (m, 5H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,60 (s ancho, 1H), 8,73 (s ancho, 1H).

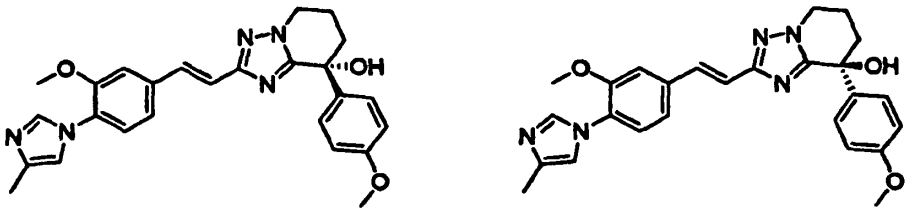
Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Una solución de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloilhidrazida de ácido 5-cloro-2-naftalen-1-ilpentanoico (2,2 g) en oxicloruro de fósforo (15 mL) se agitó a 120°C durante cuatro horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de amonio (6,79 g) a una solución del residuo en ácido acético (5 mL), y la solución de reacción se agitó a 150°C durante 15 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:3) para obtener un racemato del compuesto del título. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 8,6 minutos y rotación óptica positiva (55,8 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 10,8 minutos y rotación óptica negativa (51,4 mg, ee > 99%).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 8,8 minutos son los siguientes.
ESI-MS; m/z 462 (M^+ + H], RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,04-2,28 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,40-2,47 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,38-4,40 (m, 1H), 5,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,09 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49-7,57 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 10,8 minutos son los siguientes.
ESI-MS; m/z 462 [M^++ H], RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,04-2,28 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,40-2,47 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,38-4,40 (m, 1H), 5,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,09 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49-7,57 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Ejemplos 132 y 133

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2 4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol

[Fórmula 141]



Se obtuvo un racemato del compuesto del título (83,8 mg) a partir de 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (120 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 70 y 71. El racemato se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 8,7 minutos y rotación óptica negativa (24,5 mg; ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 10,7 minutos y rotación óptica positiva (18,8 mg; ee > 99%).

Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 8,7 minutos son los siguientes.

ESI-MS; m/z 458 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,95-2,00 (m, 1H), 2,20-2,26 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,28-2,36 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,22-4,27 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,00 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H).

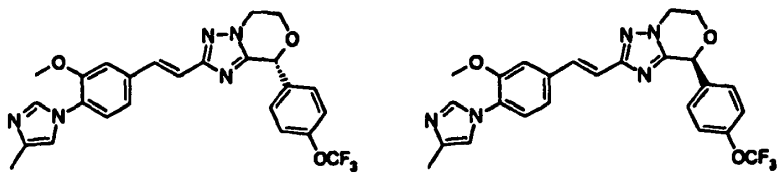
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 10,7 minutos son los siguientes.

ESI-MS; m/z 458 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,95-2,00 (m, 1H), 2,20-2,26 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,28-2,36 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,22-4,27 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,00 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H).

Ejemplos 134 y 135

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,8-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina

[Fórmula 142]



Síntesis de N'-[2-(2-cloroetoxi)-2-(4-trifluorometoxifenil)acetil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (4,84 g) se obtuvo a partir de 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (5,3 g) mediante el mismo método que en los Ejemplos 77 y 78. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,45 (s, 9H), 3,68-2,71 (m, 2H), 3,80-3,83 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 6,38 (s ancho, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,40 (s ancho, 1H).

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5 mL) se añadió a N'-{2-(2-cloroetoxi)-2-(4-trifluorometoxifenil)acetil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo (438 mg). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió trietilamina (0,5 mL) a una solución del residuo resultante en etanol (5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente

durante cinco minutos. Se añadió gota a gota una solución de dihidrocloruro de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilimidato de etilo (290 mg) y trietilamina (0,613 mL) en etanol (5 mL) a la solución, y la solución de reacción se agitó a 80°C durante 12 horas. Se hizo que la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. se añadieron acetato de etilo y agua al residuo resultante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo =1:3) y a continuación se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo: metanol = 20:1) para obtener un racemato del compuesto del título. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 10,4 minutos y rotación óptica positiva (68,5 mg, ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 15,2 minutos y rotación óptica negativa (70,9 mg, ee > 99%).

Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 8,7 minutos son los siguientes.

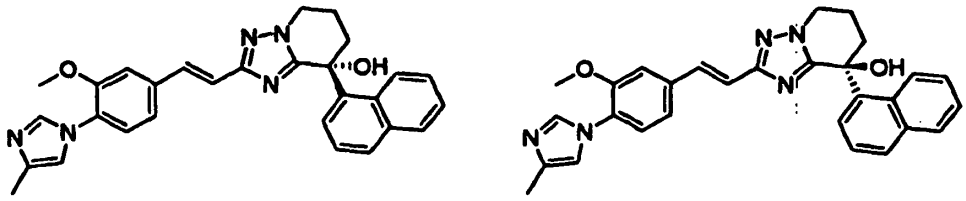
ESI-MS; m/z 498 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,14-4,20 (m, 1H), 4,29-4,41 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,06 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 3H), 7,51-7,56 (m, 3H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 15,2 minutos son los siguientes. ESI-MS; m/z 498 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,14-4,20 (m, 1H), 4,29-4,41 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,06 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 3H), 7,51-7,56 (m, 3H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplos 136 y 137

Síntesis de (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol y (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol

[Fórmula 143]



Se obtuvo un racemato del compuesto del título (154 mg) a partir de 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (124 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 70 y 71. El racemato se separó mediante CHIRALCEL™ OD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 8:2) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 11,2 minutos y rotación óptica negativa (2,5 mg; ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 14 minutos y rotación óptica positiva (2,4 mg; ee > 99%).

Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 11,2 minutos son los siguientes.

ESI-MS; m/z 478 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,95-2,00 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,35-2,40 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,33-4,38 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,46 (m, 5H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s ancho, 1H).

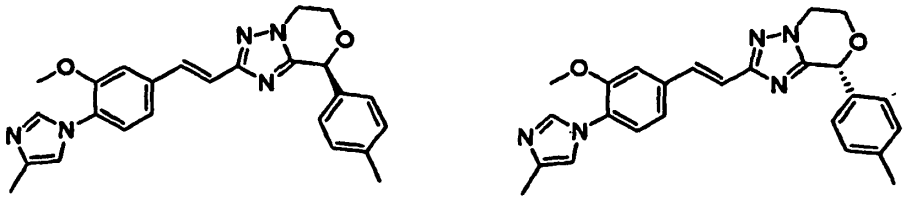
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 14 minutos son los siguientes.

ESI-MS; m/z 478 (M^+ + H). RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,95-2,00 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,35-2,40 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,33-4,38 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,46 (m, 5H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s ancho, 1H).

Ejemplos 138 y 139

Síntesis de (-)-2-((E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina y (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina

[Fórmula 144]



Se obtuvo un racemato del compuesto del título (65,5 mg) a partir de 4-metilbenzaldehído (4 g) mediante el mismo método que en los Ejemplos 77 y 78. El racemato se separó mediante CHIRALCEL™ OJ-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 6,5 minutos y rotación óptica negativa (26,3 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 8,6 minutos y rotación óptica positiva (26,8 mg).

Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 6,5 minutos son los siguientes. ESI-MS; m/z 428 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 3H), 5,90 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,07 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H).

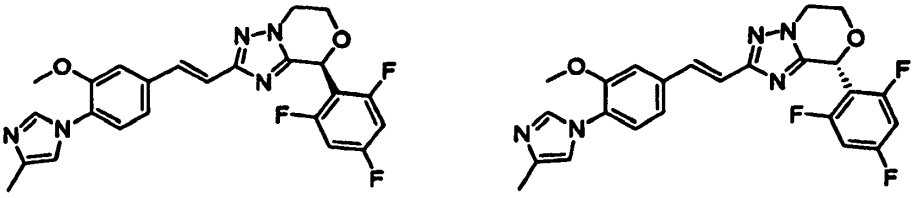
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 8,6 minutos son los siguientes.

ESI-MS; m/z 428 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 3H), 5,90 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,07 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 720 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H).

Ejemplos 140 y 141

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,8-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazalo[5,1-c][1,4]oxazina y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina

[Fórmula 145]



Se obtuvo un racemato del compuesto del título (179,6 mg) a partir de 2,4,6-trifluorobenzaldehído (3 g) mediante el mismo método que en los Ejemplos 77 y 78. El racemato se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 4,4 minutos y rotación óptica negativa (30,4 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 5,8 minutos y rotación óptica positiva (32,3 mg).

Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 4,4 minutos son los siguientes.

ESI-MS; m/z 468 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm) : 2,29 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,10-4,19 (m, 1H), 428-4,32 (m, 1H), 4,38-4,45 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,72 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J =1,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

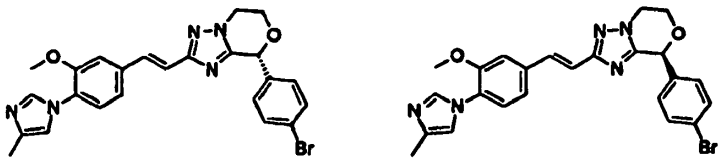
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 5,8 minutos son los siguientes.

ESI-MS; m/z 468 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,38-4,45 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,72 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J =1,2 Hz, 1H).

Ejemplos 142 y 143

Síntesis de (+)-8-(4-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina y (-)-8-(4-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina

[Fórmula 146]



Se obtuvo un racemato del compuesto del título (352,2 mg) a partir de 4-bromobenzaldehído (6 g) mediante el mismo método que en los Ejemplos 77 y 78. El racemato se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 10,9 minutos y rotación óptica positiva (8,2 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 15,7 minutos y rotación óptica negativa (4,8 mg).

Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 10,9 minutos son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,13-4,19 (m, 1H), 4,29-4,38 (m, 3H), 5,89 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,06 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H).

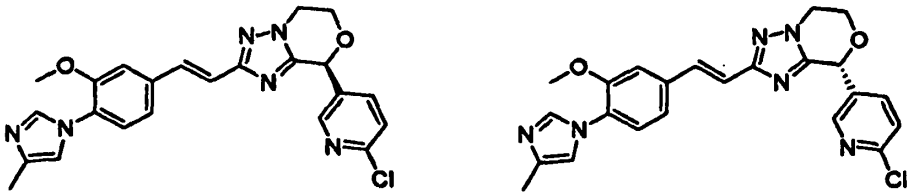
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 15,7 minutos son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,29 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,13-4,19 (m, 1H), 4,29-4,38 (m, 3H), 5,89 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,06 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H).

Ejemplos 144 y 145

Síntesis de (+)-8-(6-cloropiridin-3-il)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina y (-)-8-(6-cloropiridin-3-il)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-5,8-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina

[Fórmula 147]



Síntesis de 5-[bis-(2-cloroetoxi)metil]-2-cloropiridina

Se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (268 mg) a una solución de 6-cloropiridin-3-carboxialdehído (2 g) y 2-cloroetanol (9,45 mL) en tolueno (100 mL), y la solución de reacción se calentó a reflujo durante 15 horas utilizando un tubo de reflujo Dean-Stark. Se hizo que la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente, y a continuación el disolvente se evaporó de la solución de reacción a presión reducida. acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio se añadieron al residuo resultante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 3,07 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,68 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 3,81 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 5,75 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

Síntesis de (2-cloroetoxi)-(6-cloropiridin-3-il)acetonitrilo

Se añadieron cianuro de trimetilsililo (1,88 mL) y tetracianoetileno (240 mg) a una solución de 5-[bis-(2-cloroetoxi)metil]-2-cloropiridina (2,67 g) en acetonitrilo (50 mL), y la solución de reacción se calentó a reflujo durante cinco horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo resultante. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución:

heptano:acetato de etilo = 8:1) para obtener 2,04 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,72 (dd, J = 5,6, 5,2 Hz, 2H), 3,90 (dt, J =10,4, 5,8 Hz, 1H), 4,09 (dt, J = 10,4, 5,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Síntesis de ácido (2-cloroetoxi)-(6-cloropiridin-3-il)acético

Se añadió una solución de ácido clorhídrico 5 N (5 mL) a una solución de (2-cloroetoxi)-(6-cloropiridin-3-il) acetonitrilo (1,3 g) en THF (5 mL), y la solución de reacción se agitó a 130°C durante dos horas utilizando un reactor de microondas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron una solución de hidróxido de sodio 5 N (10 mL) y éter dietílico a la solución de reacción, y se separó la capa acuosa. Se añadió una solución 5 N de ácido clorhídrico (5 mL) a la capa acuosa resultante para hacer la solución de reacción neutra de nuevo, seguido de extracción con cloruro de metileno dos veces. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 565,1 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 250 [M^+ + H].

Síntesis de N'-[2-(2-cloroetoxi)-2-(6-cloropiridin-3-il)acetil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

Se añadieron sucesivamente HOBT (681 mg), IPEA (1,98 mL) y EDC (966 mg) a una solución de ácido (2-cloroetoxi)-(6-cloropiridin-3-il)acético (630 mg) y carbazato de terc-butilo (400 mg) en DMF (15 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución heptano:acetato de etilo =1:2) para obtener 666 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. ESI-MS; m/z 386 [M^++ H].

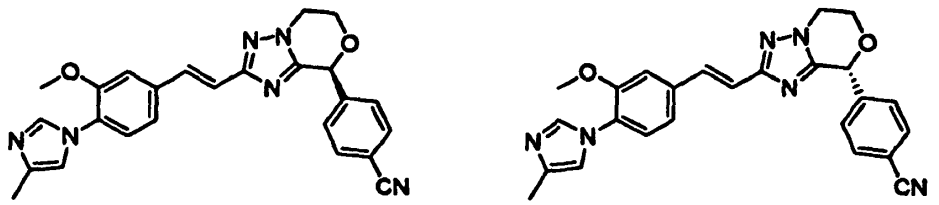
Síntesis de (+)-8-(6-cloropiridin-3-il)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina y (-)-8-(6-cloropiridin-3-il)-2-(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina

Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 mL) a N'-[2-(2-cloroetoxi)-2-(6-cloropiridin-3-il)acetil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo (666 mg). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió trietilamina (1,03 mL) a una solución del residuo resultante en etanol (15 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante cinco minutos. Se añadió gota a gota una solución de dihidrocloruro (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilimidato de etilo (530 mg) y trietilamina (1,03 mL) en etanol (15 mL) a la solución, y la solución de reacción se agitó a 80°C durante 12 horas. Se hizo que la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo resultante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo) y a continuación se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución acetato de etilo:metanol = 20:1) para obtener un racemato del compuesto del título. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 15,5 minutos y rotación óptica positiva (10,5 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 22,3 minutos y rotación óptica negativa (8,2 mg).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 15,5 minutos son los siguientes.
ESI-MS; m/z 449 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,17-4,24 (m, 1H), 4,31-4,44 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 6,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H),7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 22,3 minutos son los siguientes. ESI-MS; m/z 449 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,17-4,24 (m, 1H), 4,31-4,44 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 6,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Ejemplos 146 y 147

Síntesis de (+)-4-(2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vlnil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo [5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo y (-)-4-(2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo

[Fórmula 148]



Se añadieron cianuro de cinc (26,2 mg) y tetrakistrifenilfosfina paladio (11,7 mg) a una solución de 8-(4-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c] [1,4]oxazina (100 mg) en DMF (1mL), y la solución de reacción se agitó a 130°C durante 30 minutos utilizando un reactor de microondas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron a la solución de reacción agua y acetato de etilo, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: acetato de etilo) para obtener un racemato del compuesto del título (22,5 mg). El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 11,5 minutos y rotación óptica positiva (10,1 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 16,1 minutos y rotación óptica negativa (9,4 mg).

Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 11,5 minutos son los siguientes.

ESI-MS; m/z 439 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) 8 (ppm): 2,30 (s. 3H), 3,87 (s, 3H), 4,17-4,24 (m, 1H), 4,31-4,40 (m, 3H), 5,96 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,15-7,17 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H). 7,53 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 5H).

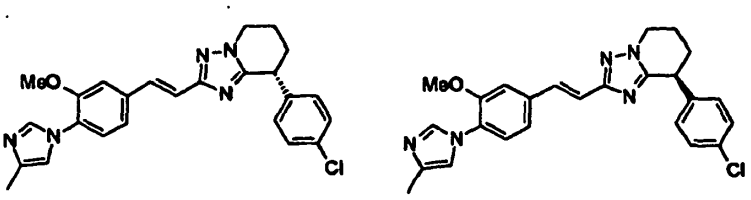
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 16,1 minutos son los siguientes.

ESI-MS; m/z 439 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,17-4,24 (m, 1H), 4,31-4,40 (m, 3H), 5,96 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,15-7,17 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 5H).

Ejemplos 148 y 149

Síntesis de (+)-8-(4-clorofenil-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 149]



Síntesis de ácido 5-cloro-2-(4-clorofenil)pentanoico

Una solución de ácido 4-clorofenilacético (1 g) en THF (30 mL) se agitó a -78°C durante 20 minutos. Se añadió n-butil litio (2,68 M solución en hexano, 4,41 mL) a la solución, y la solución de reacción se agitó a -78°C durante una hora. Después de eso, la solución de reacción se agitó a 0°C durante una hora, se añadió a la solución de reacción 1-bromo-3-cloropropano (0,638 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. Después de eso, se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1 N a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 1,55 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,62-2,00 (m, 3H), 2,14-2,32 (m, 1H), 3,46-3,59 (m, 3H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Síntesis de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 5-cloro-2-(4-clorofenil)pentanoico

Se añadieron IPEA (6,02 mL) y BOPC1 (1,79 g) a una solución de ácido 5-cloro-2-(4-clorofenil)pentanoico (1,55 g) e hidrocloruro de la hidrazida de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (2,03 g) en cloruro de metileno (80 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 4,67 g del compuesto del título en un estado no refinado. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 501 [M^+ + H].

Síntesis de 2-[4-cloro-1-(4-clorofenil)butil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol

Una solución de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 5-cloro-2-(4-clorofenil)pentanoico (4,67 g) en oxicloruro de fósforo (15 mL) se agitó a 120°C durante 3,5 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador. Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo) para obtener 1,90 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 483 [M^+ + H].

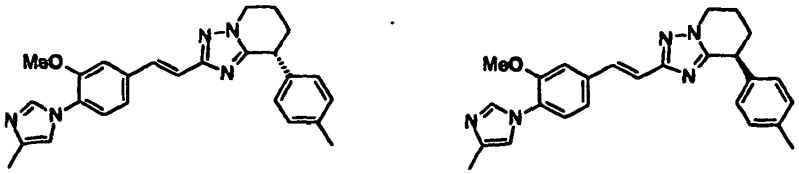
Síntesis de (+)-8-(4-clorofenil)-2-((E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Una solución de 2-[4-cloro-1-(4-clorofenil)butil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-[1,3,4]oxadiazol (1,9 g) y acetato de amonio (9,06 g) en ácido acético (12 mL) se agitó a 150°C durante tres horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente, y a continuación el ácido acético se evaporó de la solución de reacción a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo - > acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 654 mg de un racemato del compuesto del título. El racemato resultante (200 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:THF = 3:7) para obtener un producto purificado bruto (61,1 mg) del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 10 minutos y rotación óptica positiva y un producto purificado bruto del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 15 minutos y rotación óptica negativa. El producto bruto purificado del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 15 minutos se purificó adicionalmente por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 34,5 mg del compuesto ópticamente activo del titulo con rotación óptica negativa.
Los valores de las propiedades de (-)-8-(4-clorofenil)-2-((E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) 8 (ppm): 1,97-2,24 (m, 3H), 2,28-2,40 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,23-4,34 (m, 3H), 6,90 (s ancho, 1H), 7,05 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,21 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

Ejemplos 150 y 151

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-((E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1il)fenil]vinil]-8-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 150]



Síntesis de ácido 5-cloro-2-p-tolilpentanoico

Una solución de ácido p-tolilacético (1 g) en THF (30 mL) se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió n-butil litio (2,66 M solución en hexano, 5,01 mL) a la solución, y la solución de reacción se agitó a -78°C durante tres horas. Después de eso, la solución de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0,725 mL) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó, a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de eso, se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1 N a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 1,53 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades correspondieron a los valores referidos (Núm. CAS 2858-76-0).

Síntesis de N'-(5-cloro-2p-tolilpentanoil)hidrazinocarboxilato de terc-butilo

Se añadieron IPEA (4,04 mL), HOBt (1,82 g) y EDC (2,59 g) a una solución de ácido 5-cloro-2-p-tolilpentenoico (1,53 g) y carbazato de terc-butilo (1,07 g) en DMF (25 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 1,77 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,42 (s, 9H), 1,55-2,06 (m, 3H), 2,11-2,45 (m, 4H), 3,36-3,56 (m, 3H), 6,69 (s ancho, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,94 (s ancho, 1H).

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro(1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

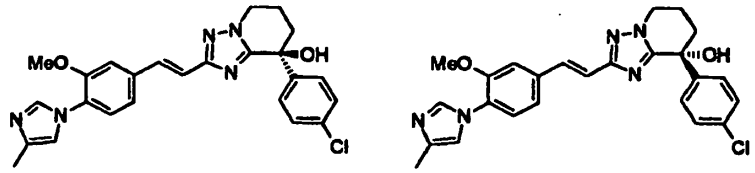
Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (10 mL) a N'-(5-cloro-2-p-tolilpentanoil)hidrazinocarboxilato de terc-butilo (600 mg), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto de hidrocloruro de la hidrazida de ácido 6-cloro-2-p-tolilpentanoico. Una solución de hidrocloruro (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilimidato de etilo (2,03 g) y trietilamina (1mL) en etanol (8 mL) se añadió a una solución del producto bruto resultante de 2hidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-p-tolilpentanoico y trietilamina (0,87 mL) en etanol (8 mL), y la solución de reacción se agitó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 19,5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación el disolvente se evaporó de la solución de reacción a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador. Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 9:1) y se purificó adicionalmente por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 221 mg de un racemato del compuesto del título. El racemato resultante (100 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol=1:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 17 minutos y rotación óptica positiva (48,6 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 23 minutos y rotación óptica negativa (48 mg).
Los valores de las propiedades de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,00-2,40 (m, 10H), 3,85 (s, 3H), 4,21-4,35 (m, 3H), 8,91 (s ancho, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,10-7,18 (m, 4H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H).
Los valores de las propiedades de (-)-2-((E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazoi-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,00-2,40 (m, 10H), 3,85 (s, 3H), 4,21-4,35 (m, 3H), 6,91 (s ancho, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,10-7,18 (m, 4H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J =

1,6 Hz, 1H).

Ejemplos 152 y 153

Síntesis de (+)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol y (-)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol

[Fórmula 151]

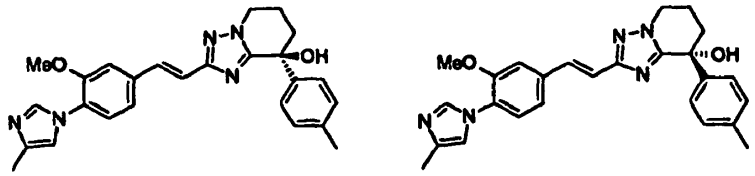


Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%, 36 mg) se añadió a una solución de 8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina sintetizada por medio del método del Ejemplo 148 y 149 (200 mg) en DMF (2 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 5,5 horas haciendo burbujear oxígeno. Se añadió pentahidruro de tiosulfato de sodio a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante varios minutos. Se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un racemato. El racemato se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 1:1) para obtener un producto purificado bruto del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 14 minutos y rotación óptica positiva y un producto bruto purificado del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 19 minutos y rotación óptica negativa. Los productos purificados brutos respectivos se purificaron adicionalmente por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 51,4 mg del compuesto ópticamente activo del titulo con rotación óptica positiva y 49,8 mg del compuesto ópticamente activo del titulo con rotación óptica negativa.
Los valores de las propiedades de (+)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,93-2,06 (m, 1H), 2,10-220 (m, 1H), 2,24-2,48 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 4,16-4,35 (m, 2H), 6,86-6,93 (m, 2H), 6,99 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 4H), 7,42 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H).
Los valores de las propiedades de (-)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) (ppm): 1,93-2,06 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,24-2,48 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 4,18-4,35 (m, 2H), 6,86-6,93 (m, 2H), 6,99 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 4H), 7,42 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Ejemplos 154 y 155

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol

[Fórmula 152]



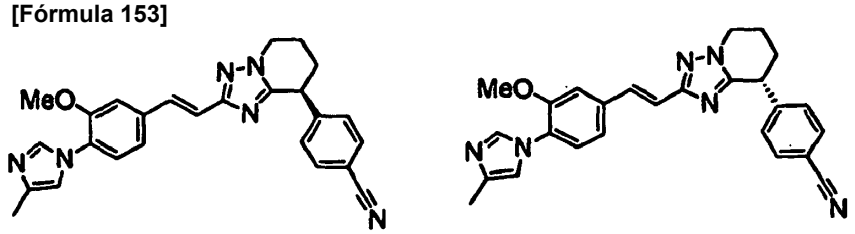
El compuesto del título en forma de un racemato se obtuvo a partir de 2-((E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (121 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 152 y 153. El racemato se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 18 minutos y rotación óptica negativa (34,2 mg; ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 20 minutos y rotación óptica positiva (36,6 mg).
Los valores de las propiedades de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6,7,8-

tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,91-2,05 (m, 1H), 2,18-2,40 (m, 9H), 3,81 (s, 3H), 4,24 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,88 (s ancho, 1H), 6,98-7,23 (m, 8H), 7,47 (d, J =16,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J =1,2 Hz, 1H).
Los valores de las propiedades de (-)-2-((E)-2-[3-metoxi-4(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son los siguientes.
ESI-MS; m/z 442 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm):1,91-2,05 (m, 1H), 2,16-2,40 (m, 9H), 3,81 (s, 3H), 4,24 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,88 (s ancho, 1H), 6,98-7,23 (m, 8H), 7,47 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J =1,2 Hz,1H).

Ejemplos 156 y 157

Síntesis de (+)-4-{2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}benzonitrilo y (-)-4-{2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}benzonitrilo

[Fórmula 153]

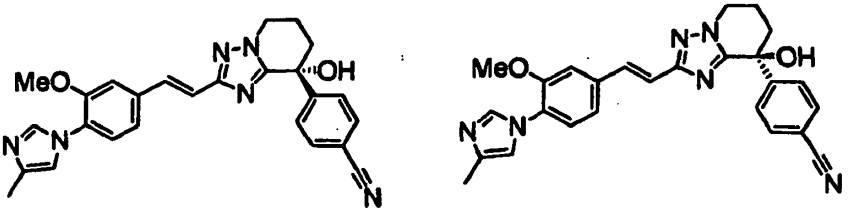


Se obtuvieron 357,4 mg de un racemato del compuesto del título a partir de ácido 4-cianofenilacético (1 g) mediante el mismo método que en los Ejemplos 150 y 151. El racemato resultante (154 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ 18 fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol =1:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 27 minutos y rotación óptica negativa (81,3 mg; ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 41 minutos y rotación óptica positiva (76,5 mg; 93% ee).
Los valores de las propiedades de (+)-4-{2{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-8-il}benzonitrilo son los siguientes.
ESI-MS; m/z 437 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,97-2,34 (m, 6H), 2,35-2,47 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,30 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,38 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,91 (s ancho, 1H), 7,05 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (s ancho, 1H).
Los valores de las propiedades de (-)-4-{2-{(E)-2-[metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}benzonitrilo son los siguientes.
ESI-MS: m/z 437 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,97-2,34 (m, 6H), 2,35-2,47 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,30 **(t,** J = 8,0 Hz, 2H), 4,38 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,91 (s ancho, 1H), 7,05 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (s ancho, 1H),

Ejemplos 158 y 159

Síntesis de (+)-4-{8-hidroxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)benzonitrilo y (-)-4-{8-hidroxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}benzonitrilo

[Fórmula 154]



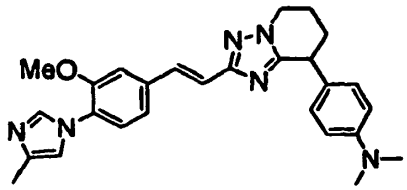
El compuesto del título en forma de un racemato se obtuvo a partir de 4-{2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}benzonitrilo (203,4 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 152 y 153. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol =1:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 14 minutos y rotación óptica negativa (75,1 mg; ee > 99%) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 22 minutos y rotación óptica positiva (72,5 mg; ee > 99%).
Los valores de las propiedades de (+)-4-{8-hidroxi-2-{(E)-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}benzonitrilo son los siguientes.
ESI-MS; m/z 453 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,98-2,23 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,31-2,44 (m, 1H), 2,47-2,64 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,17-4,39 (m, 2H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (s ancho, 1H), 6,93 (s ancho, 1H), 6,96 (d, J =

16,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (s ancho, 1H).
Los valores de las propiedades de (-)-4-{8-hidroxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)benzonitrilo son los siguientes.
ESI-MS; m/z 453 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,96-2,23 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,31-2,44 (m, 1H), 2,47-2,64 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,17-4,39 (m, 2H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (s ancho, 1H), 6,93 (s ancho, 1H), 6,96 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (s ancho, 1H).

Ejemplo 160

Síntesis de (4-{2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}fenil}dimetilamina

[Fórmula 155]



Síntesis de metilo (4-dimetilaminofenil)acetato

Se añadieron yodometano (0,382 mL) y carbonato de potasio (848 mg) a una solución de ácido (4-dimetilaminofenil)acético (1 g) en DMF (10 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 71 horas. Después de eso, se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 468 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,92 (s, 6H), 3,52 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Síntesis de metilo 5-cloro-2-(4-dimetilaminofenil)pentanoato

Una solución de diisopropilamina (0,391 mL) en THF (10 mL) se agitó a -30°C durante 30 minutos. Se añadió n-butil litio (2,66 M solución en hexano, 1 mL) a la solución, y la solución de reacción se agitó durante una hora. Después de eso, la solución de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una solución de (4-dimetilaminofenil)acetato de metilo (468 mg) en THF (5 mL) a la solución, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante dos horas. A la solución de reacción se le añadió 1-bromo-3-cloropropano a -78°C, y la solución de reacción se agitó durante una hora. A continuación, la solución de reacción se agitó durante 42 horas mientras se calentaba gradualmente la solución a temperatura ambiente. Después de eso, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución heptano+etilo acetato) para obtener 174,7 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 270 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,62-1,81 (m, 2H), 1,83-1,98 (m, 1H), 2,09-2,22 (m, 1H), 2,93 (s, 6H), 3,42-3,56 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 8,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Síntesis de ácido 5-cloro-2-(4-dimetilaminofenil)pentanoico

Se añadió una solución de hidróxido de sodio 5 N (0,5 mL) a una solución de 5-fluoro-2-(4-dimetilaminofenil) pentanoato de metilo (175 mg) en metanol (2 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 23,5 horas. Después de eso, ácido clorhídrico acuoso 1 N (2,5 mL) se añadió a la solución de reacción, y la solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener 317 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 256 [M^+ + H].

Síntesis de N'-[5-cloro-2-(4-dimetilaminofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

Se añadieron IPEA (0,555 mL), HOBt (175 mg) y EDC (249 mg) a una solución de ácido 5-cloro-2-(4-dimetilaminofenil)pentanoico (317 mg) y carbazato de terc-butilo (103 mg) en DMF (2,5 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato

de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: heptano+etilo acetato) para obtener 106,9 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 370 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,44 (s, 9H), 1,58-1,84 (m, 2H), 1,87-2,00 (m, 1H), 2,20-2,33 (m, 1H), 2,94 (s, 6H), 3,33 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,43-3,57 (m, 2H), 6,42 (s ancho, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (s ancho, 1H).

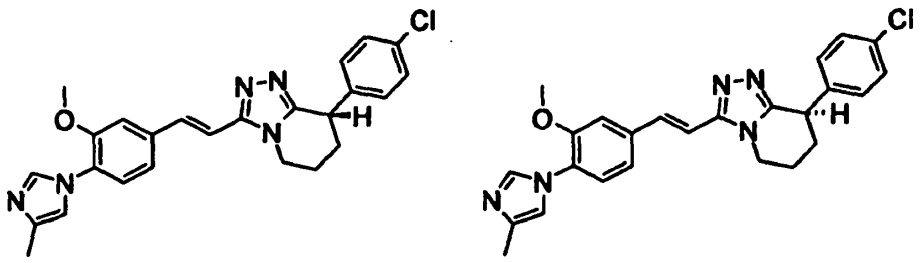
Síntesis de {4-{2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}fenil]dimetilamina

Una solución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (2,64 mL) se añadió a N'[5-cloro-2-(4-dimetilaminofenil)pentanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo (106,9 mg), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener hidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-(4-dimetilaminofenil)pentanoico. Se añadió una solución de hidrocloruro de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil]acrilimidato de etilo (77,6 mg) y trietilamina (0,16 mL) en etanol (1,25 mL) a una solución del hidrocloruro de la hidrazida de ácido 5-cloro-2-(4-dimetilaminofenil)pentanoico resultante y trietilamina (0,291 mL) en etanol (1,25 mL), y la solución de reacción se agitó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 22 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación el disolvente se evaporó de la solución de reacción a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 9:1) y se purificó adicionalmente por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución acetato de etilo -> acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener 26,6 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 455 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,70-2,36 (m, 7H), 2,93 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 4,18-4,34 (m, 3H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (s ancho, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 7,70 (s ancho, 1H).

Ejemplos 161 y 162

Síntesis de (S)-8-(4-clorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina y (R)-8-(4-clorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-lmidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

[Fórmula 156]



Síntesis de 2-[4-cloro-1-(4-clorofenil)butil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil} [1,3,4]oxadiazol

Se añadieron IPEA (2,5 mL), ácido 5-cloro-2-(4-clorofenil)pentanoico (430 mg) y BOPC1 (0,44 g) a una suspensión de dihidrocloruro de la hidrazida de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)fenil]acrílico (500 mg) en cloruro de metileno (15 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. Una solución del residuo en oxicloruro de fósforo (4 mL) se calentó a reflujo durante cinco horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 366 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 483 [M^+ + H].

Síntesis de (S)-8-(4-clorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina y (R)-8-(4-clorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Se añadió azida de sodio (0,15 g) a una solución de 2-[4-cloro-1-(4-clorofenil)butil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}[1,3,4]oxadiazol (366 mg) en DMSO (10 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 70°C durante seis horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió trifenilfosfina (0,30 g) a una mezcla disolvente del residuo resultante en THF (10 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 60°C durante tres horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron THF y tolueno al residuo, y la solución se concentró de nuevo a presión reducida. Una solución del residuo resultante en ácido acético (5 mL) se agitó a 150°C durante 1,5 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo, a continuación sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 240 mg del compuesto del título en forma de un racemato. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

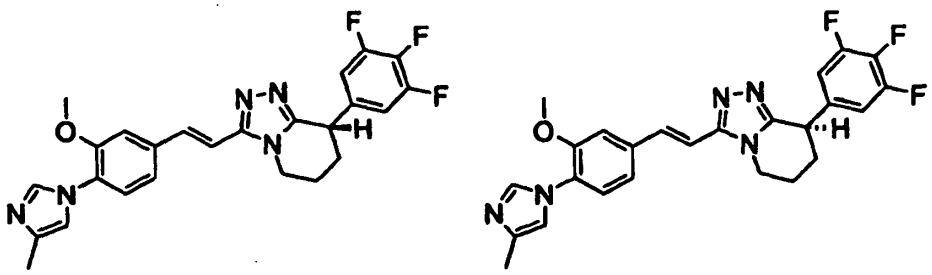
ESI-MS; m/z 446 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,97-2,12 (m, 2H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,28-2,37 (m, 1H), 2,31 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,08-4,18 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 1,2, 1,2 Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,21-7,33 (m, 4H), 7,74 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

El compuesto del título en forma de un racemato (13mg) se separó mediante CHIRALPAK™ IB fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 11 minutos (5,2 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 15 minutos (5,3 mg).

Ejemplos 163 y 164

Síntesis de (+)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina y (-)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

[Fórmula 157]



Se obtuvieron 489 mg del compuesto del título en forma de un racemato a partir de dihidrocloruro de la hidrazida de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (1,00 g) y ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico (0,93 g) mediante el mismo método que en los Ejemplos 161 y 162. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

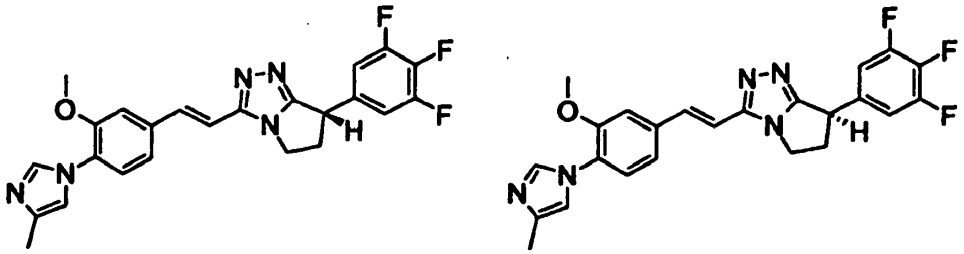
ESI-MS; m/z 466 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,95-2,25 (m, 3H), 2,28-2,39 (m, 1H), 2,31 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,06-4,20 (m, 2H), 4,35 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 6,83-6,90 (m, 2H), 6,88 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 1,2, 1,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,75 (d, J = 16,4 Hz, 1H).

El compuesto del título en forma de un racemato (10 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ IB fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 19 minutos y rotación óptica positiva (4,5 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 24 minutos y rotación óptica negativa (4,6 mg).

Ejemplos 165 y 166

Síntesis de (+)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol y (-)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol

[Fórmula 158]



Síntesis de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 4-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)butírico

Se añadieron oxalilo cloruro (0,39 mL) y DMF (1 gota) a una solución de ácido 4-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)butírico (730 mg) en cloruro de metileno (20 mL) a 0°C, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de ácido 4-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)butírico. Se añadieron trietilamina (4,1 mL), cloruro de metileno (20 mL) y DMF (5 mL) a una suspensión de dihidrocloruro de la hidrazida de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (1,00 g) en THF (25 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución del cloruro de ácido 4-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)butírico obtenido anteriormente en THF (5 mL) a la solución de reacción a 0°C, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se añadió a una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 507 [M^+ + H].

Síntesis de 2-[3-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}[1,3,4]oxadiazol

Una solución de N'-{(E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acriloil}hidrazida de ácido 4-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)butírico obtenida anteriormente en oxicloruro de fósforo (8 mL) se calentó a reflujo durante cinco horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 489 [M^+ + H].

Síntesis de (S)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-8,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol y (R)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol

Se añadió azida de sodio (0,27 g) a una solución de 2-[3-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)propil]-5-[(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imldazol-1-il)fenil]vinil}[1,3,4]oxadiazol obtenido antes en DMSO (15 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 70°C durante nueve horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con una mezcla disolvente de éter dietílico y heptano. Se añadió trifenilfosfina (0,36 g) a una mezcla disolvente del sólido resultante en THF (10 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 60°C durante tres horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida.
Se añadieron al residuo THF y tolueno, y la solución se concentró de nuevo a presión reducida. Una solución del residuo resultante en ácido acético (5 mL) se agitó a 150°C durante cinco horas. Se dejó que la solución de reacción

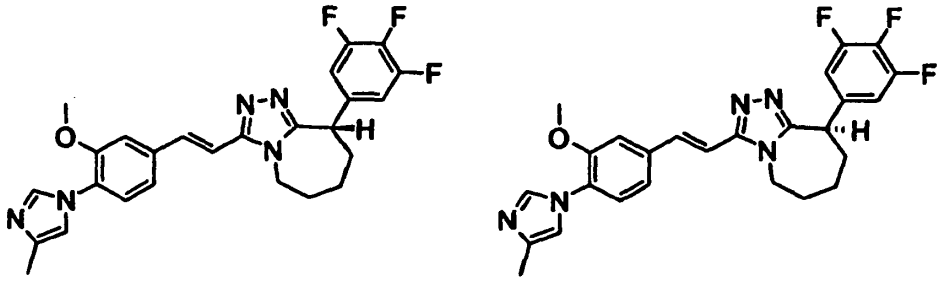
se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo, a continuación sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 166 mg del compuesto del título en forma de un racemato. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. ESI-MS; m/z 452 [M^++H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,31 (d, J =1,2 Hz, 3H), 2,75-2,86 (m, 1H), 3,29-3,38 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,18-4,28 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 4,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 1,2, 1,2 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,09 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

El compuesto del título en forma de un racemato (12 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ IB fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 21 minutos y rotación óptica positiva (5,4 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 26 minutos y rotación óptica negativa (5,5 mg).

Ejemplos 187 y 168

Síntesis de (S)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imIdazol-1-il)fenil]vinil}-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina y (R)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-9-(3,4,5-trifluorofenil)-8,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina

[Fórmula 159]



Síntesis de 2-[5-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)pentil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil][1,3,4]oxadiazol

Una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (30 mL) se añadió a N'-[6-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)hexanoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo sintetizado de acuerdo con el método descrito en los Ejemplos 112 y 113 (ESI-MS; m/z 417 [M^++Na], 2,08 g). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se concentró a presión reducida para obtener hidrocloruro de la hidrazida de ácido 8-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)hexanoico (1,81 g). Se añadieron IPEA (1,5 mL), ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)fenil]acrílico (450 mg) y BOPC1 (0,53 g) a una solución de hidrocloruro de la hidrazida de ácido 6-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)hexanoico (612 mg) en cloruro de metileno (15 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. Una solución del residuo resultante en oxicloruro de fósforo (8 mL) se calentó a reflujo durante tres horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 430 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
ESI-MS; m/z 517 [M^+ + H].

Síntesis de (S)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina y (R)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina

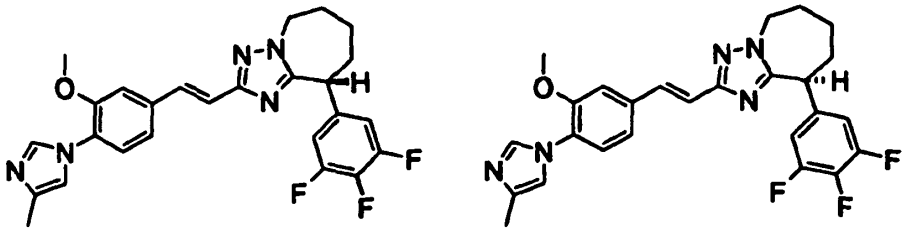
Se añadió azida de sodio (0,18 g) a una solución de 2-[5-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)pentil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}[1,3,4]oxadiazol (430 mg) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 70°C durante seis horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio se añadieron a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió trifenilfosfina

(0,33 g) a una mezcla disolvente del residuo resultante en THF (10 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 60°C durante dos horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo THF y tolueno, y la solución se concentró de nuevo a presión reducida. Una solución del residuo resultante en ácido acético (5 mL) se agitó a 150°C durante 18 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo, a continuación sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 168 mg del compuesto del título en forma de un racemato que era una mezcla con subproductos. El compuesto del título resultante en forma de un racemato (30 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ IB fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 4:1) y a continuación by CHIRALPAK™ IA fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 1:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 20 minutos (4,0 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 23 minutos (3,4 mg). Los valores de las propiedades de los compuestos son los siguientes. ESI-MS; m/z 480 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,81-2,15 (m, 5H), 2,23-2,35 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,87-3,98 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,03-4,13 (m, 1H), 4,49 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78-6,87 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,77 (d, J = 18,0 Hz, 1H).

Ejemplos 169 y 170

Síntesis de (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepina y (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepina

[Fórmula 160]

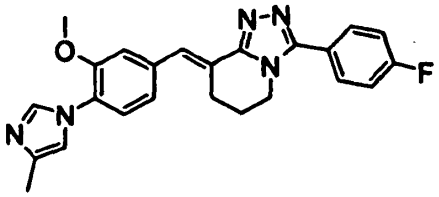


Una solución de hidrocloruro de la hidrazida de ácido 6-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)hexanoico (511 mg) y trietilamina (0,65 mL) en etanol (7 mL) se añadió a una solución de dihidrocloruro (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilimidato de etilo (425 mg) y trietilamina (1 mL) en etanol (7 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 80°C durante 24 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron dioxano (15 mL) e IPEA (2 mL) al residuo resultante, y la solución de reacción se agitó a 110°C durante 44 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%, 48 mg) a una solución del residuo resultante en THF (20 mL) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadió hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%, 100 mg) a la solución de reacción a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió una solución de cloruro de amonio a la solución de reacción a 0°C, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo, a continuación sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 63 mg del compuesto del título en forma de un racemato que era una mezcla con subproductos. El compuesto del título resultante en forma de un racemato (63 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ IB fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 4:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 22 minutos y rotación óptica positiva (12 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 41 minutos y rotación óptica negativa (13 mg).
Los valores de las propiedades de los compuestos son los siguientes. ESI-MS; m/z 480 [M^++ H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,84-1,98 (m, 4H), 205-2,12 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 1H), 2,29 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,18-4,28 (m, 1H), 4,28-4,41 (m, 2H), 6,75-6,84 (m, 2H), 6,89-6,93 (m, 1H), 7,01 (d, J =18,8 Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J =16,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo 171

Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-Imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

[Fórmula 161]



Síntesis de 2-{4-cloro-1-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imIdazol-1-il)-fenil]-(E)-metiliden}butil}-5-(4-fluorofenil)[1,3,4]oxadiazol

Se añadieron IPEA (1,2 mL), EDC (0,89 g) y HOBT (0,62 g) a una suspensión de sal de ácido trifluoroacético de ácido 5-cloro-2-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-fenil]-(E)-metiliden}valérico (1,30 g) y 4-fluorobenzohidrazida (0,37 g) en DMF (25 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron una solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. Una solución del residuo resultante en oxicloruro de fósforo (6 mL) se calentó a reflujo durante tres horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 376 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades de los compuestos son los siguientes. ESI-MS; m/z 453 [M^+ + H].

Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Se añadió azida de sodio (0,15 g) a una solución de 2-{4-cloro-1-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil]-(E)-metiliden}butil}-5-(4-fluorofenil)[1,3,4]oxadiazol (366 mg) en DMSO (10 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 70°C durante seis horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron a la solución de reacción acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió trifenilfosfina (0,33 g) a una mezcla disolvente del residuo resultante en THF (10 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 60°C durante tres horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida.

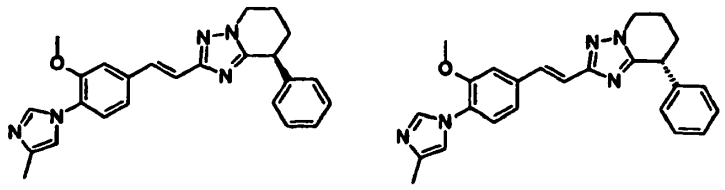
Se añadieron al residuo THF y tolueno, y la solución se concentró de nuevo a presión reducida. Una solución del residuo resultante en ácido acético (5 mL) se agitó a 150°C durante 1,5 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución sistema de hexano-acetato de etilo, a continuación sistema de acetato de etilo-metanol), se solidificó con acetato de etilo y hexano y se separó mediante filtración para obtener 188 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

ESI-MS; m/z 416 [M^+ + H]. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,05-2,13 (m, 2H), 2,31 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,96-3,02 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,10-4,16 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,18-7,29 (m, 3H), 7,68-7,75 (m, 3H), 7,97 (s ancho, 1H).

Ejemplos 172 y 173

Síntesis de (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 162]



Síntesis de hidrazida de ácido 5-cloro-2-fenilpentanoico

Una solución de fenilacetato de metilo (2,0 g) en DMF (5 mL) se añadió a una solución de hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%, 590 mg) en DMF (20 mL) enfriando con hielo. La solución de reacción se agitó durante 10 minutos, se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se enfrió con hielo de nuevo. Una solución de 1-cloro-3-yodopropano (2,99 g) en DMF (5 mL) se añadió a la mezcla de reacción, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto de 5-cloro-2-fenilpentanoato metilo. Se añadió monohidrato de hidrazina (8 mL) a una solución del 5-cloro-2-fenilpentanoato metilo bruto resultante (3,279 g) en etanol (20 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 730 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,60-2,45 (m, 6H), 3,45-3,59 (m, 2H), 4,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H), 8,10 (s ancho, 1H).

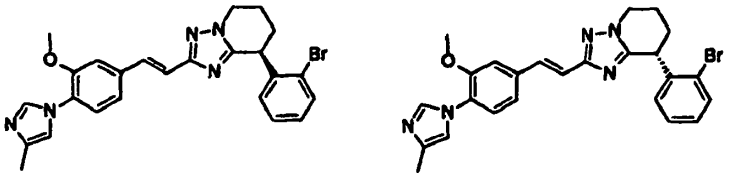
Síntesis de (R)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (S)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Se obtuvieron 32 mg de un racemato del compuesto del título a partir de dihidrocloruro de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilimidato de etilo (250 mg) e hidrazida de ácido 5-cloro-2-fenilpentanoico (206 mg) mediante el mismo método que en los Ejemplos 150 y 151. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol, velocidad de flujo: 10 mL/min) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 21 minutos y rotación óptica negativa (11 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 25 minutos y rotación óptica positiva (12 mg).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 21 minutos son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,06-2,12 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,33-2,40 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,21-4,37 (m, 3H), 6,91 (s,1H), 7,07 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,13-7,15 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,52 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H).
Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 25 minutos son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,08-2,12 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,33-2,40 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,21-4,37 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 7,07 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,13-7,15 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28-7,29 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,52 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H).

Ejemplos 174 y 175

Síntesis de (-)-8-(2-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (+)-8-(2-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 163]



Síntesis de 1-amino-3-(2-bromofenil)piperidin-2-ona

Se añadió una solución de 2-bromofenilacetato de metilo (2,0 g) en DMF (5 mL) a una suspensión de hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%, 384 mg) en DMF (20 mL) enfriando con hielo. La solución de reacción se agitó durante 10 minutos, se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se enfrió con hielo de nuevo. Se añadió una solución de 1-cloro-3-yodopropano (1,96 g) en DMF (5 mL) a la mezcla de reacción, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante la noche Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto de metilo 2-(2-bromofenil)-5-cloropentanoato. Se añadió monohidrato de hidrazina (4 mL) a una solución del 2-(2-bromofenil)-5-cloropentanoato de metilo bruto resultante (2,895 g) en etanol (20 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió adicionalmente monohidrato de hidrazina (8 mL) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos días. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 1,504 g del compuesto del título purificado bruto. Los valores de las propiedades de los compuestos son los siguientes. ESI-MS; m/z 269, 271 [M^+ + H].

Síntesis de (E)-N-[3-(2-bromofenil)-2-oxopiperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida

Se añadió BOPCI (1,48 g) a una suspensión de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (1,0 g), 1-amino-3-(2-bromofenil)piperidin-2-ona (1,28 g) y TEA (1,1 mL) en DMF (20 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 1,130 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,00-2,15 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 1H). 2,29 (s, 3H), 3,63-3,68 (m, 1H), 3,76-3,78 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,80-3,84 (m, 1H), 4,22-4,26 (m, 1H), 6,50 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,84-6,91 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,42 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H).

Síntesis de (R)-8-(2-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5,a]piridina y (S)-8-(2-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Una solución de (E)-N[3-(2-bromofenil)-2-oxopiperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida (1,130 g) en oxicloruro de fósforo (7 mL) se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriando a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo ácido acético (7 mL) y acetato de amonio (6 g), y la solución de reacción se agitó a 150°C durante una hora. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador: Chromatorex NH; disolvente de elución sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 663 mg de un racemato del compuesto del título. El racemato resultante (55 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol, velocidad de flujo: 10 mL/min) para obtener el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 18 minutos y rotación óptica negativa (20 mg) y el compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 24 minutos y rotación óptica positiva (20 mg).

Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 18 minutos son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,03-2,20 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,35-2,42 (m, 1H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,25-

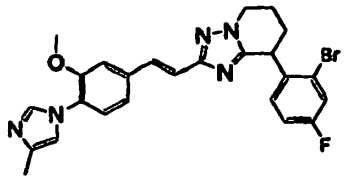
4,35 (m, 2H), 4,76 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,86 (d ancho, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,08 (d, J = 16,4, 0,8 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26-7,27 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Hz, 1H). Los valores de las propiedades del compuesto ópticamente activo del titulo con un tiempo de retención de 24 minutos son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,03-2,20 (m, 2H), 230 (s, 3H), 2,35-2,42 (m, 1H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,25-4,35 (m, 2H), 4,76 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,86 (d ancho, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,08 (d, J = 18,4, 0,8 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26,7,27 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 7,6 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

Ejemplo 176

Síntesis de 8-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5,a]piridina

[Fórmula 164]



Síntesis de 1-amino-3-(2-bromo-4-fluorofenil)piperidin-2-ona

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (6 mL) a una solución de ácido 2-bromo-4-fluorofenilacético (5,0 g) en metanol (50 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se filtró a través de un lecho de gel de sílice (portador: Chromatorex NH), y el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-bromo-4-fluorofenilacetato de metilo (5,53 g). Se añadió una solución de 2-bromo-4-fluorofenilacetato de metilo (2,0 g) en DMF (5 mL) a una suspensión de hidruro de sodio (que contenía aceite mineral al 40%, 356 mg) en DMF (20 mL) enfriando con hielo. La solución de reacción se agitó durante 10 minutos, se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se enfrió con hielo de nuevo. Una solución de 1-cloro-3-yodopropano (1,82 g) en DMF (5 mL) se añadió a la mezcla de reacción, y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió monohidrato de hidrazina (8 mL) a una solución del 5-cloro-2-(2-bromo-4-fluoro)fenilpentanoato metilo purificado bruto resultante (2,75 g) en etanol (20 mL), y la solución de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 1,157 g del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,92-2,00 (m, 2H), 2,11-2,18 (m, 1H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 1H), 4,03-4,06 (m, 1H), 4,60 (s ancho, 2H), 6,98-7,02 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H).

Síntesis de (E)-N-[3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-oxopiperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida

Se añadió BOPCl (1,48 g) a una suspensión de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (1,0 g), 1-amino-3-(2-bromo-4-fluorofenil)-piperidin-2-ona (1,15 g) y TEA (1,1 mL) en DMF (20 mL), y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 953 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,02-2,10 (m, 3H), 2,18-2,25 (m,1H), 2,30 (s, 3H), 3,84-3,89 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,83-3,89 (m, 1H), 4,18-4,21 (m, 1H), 6,46 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 3H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,73 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,29 (s, 1H).

Síntesis de 8-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazo-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

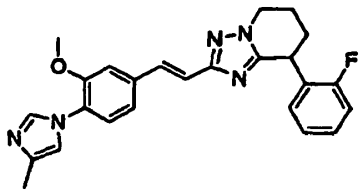
Una solución de (E)-N-[3-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-oxopiperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida (953 mg) en oxicloruro de fósforo (7 mL) se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriando a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo ácido acético (7 mL) y acetato de amonio (6 g), y la solución de reacción se agitó a 150°C durante una hora. Se dejó que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (portador. Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de hexano-acetato de etilo) para obtener 559 mg del compuesto del título. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,98-2,20 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,35-2,42 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,28-4,31 (m, 2H), 4,71 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,4 Hz, 5,6 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 0,96-7,01 (m, 1H), 7,07 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1 H).

Ejemplo 177

Síntesis de 8-(2-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 165]



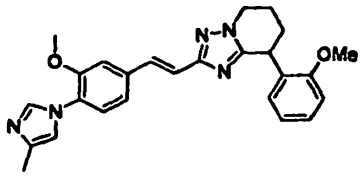
El compuesto del título (468 mg) se obtuvo a partir de (E)-N-[3- (2-fluorofenil)-2-oxopiperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida (761 mg) y ácido 2-fluorofenilacético como sustancia de partida mediante el mismo método que en el Ejemplo 176.

Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,03-2,24 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,33-2,39 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,27-4,30 (m, 2H), 4,58-4,61 (m, 1H), 6,91-6,92 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 5H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,51 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplo 178

Síntesis de 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2-metoxifenil)-5,8,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 166]



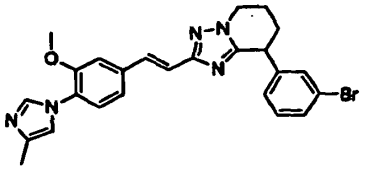
El compuesto del título (371 mg) se obtuvo a partir de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-N-[3-(2-metoxifenil)-2-oxopiperidin-1-il] acrilamida (629 mg) y ácido 2-metoxifenilacético como sustancia de partida mediante el mismo método que en el Ejemplo 176. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 200-2,29 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,22-4,32 (m, 2H), 4,66 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 7,6 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 3H), 7,07 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,51 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplo 179

Síntesis de 8-(3-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,8,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 167]

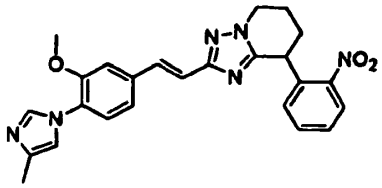


El compuesto del título (935 mg) se obtuvo a partir de (E)-N-[3- (3-bromofenil)-2-oxopiperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida (1,731 g) y ácido 3-bromofenilacético como sustancia de partida mediante el mismo método que en el Ejemplo 176. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,00-2,24 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,34-2,40 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,27-4,33 (m, 3H), 8,91-8,92 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,30 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,52 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplo 180

Síntesis de 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 168]



El compuesto del título (920 mg) se obtuvo a partir de (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-N-[3-(2-nitrofenil)-2-oxopiperidin-1-il]acrilamida (1,279 g) y ácido 2-nitrofenilacético como sustancia de partida mediante el mismo método que en el Ejemplo 176. Los valores de las propiedades del compuesto son los siguientes.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 2,13-2,32 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,55-2,61 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,31-4,35 (m, 2H), 4,92-4,95 (m, 1H), 6,91-6,92 (m, 1H), 7,04 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo de Ensayo 1

Cuantificación de péptido Aβ en cultivo de neuronas de cerebro de feto de rata

Los autores de la presente invención realizaron las siguientes pruebas con el fin de mostrar la utilidad del compuesto de fórmula general (I) de la presente invención.

(1) Cultivo neuronal primario de rata

Se prepararon cultivos neuronales primarios a partir de córtex cerebral de ratas Wistar embrionarias de 18 días (Charles River Japan, Yokohama, Japan). Específicamente, los embriones se retiraron asépticamente de ratas preñadas bajo anestesia de éter. El cerebro se aisló del embrión y se sumergió en medio L-15 enfriado con hielo (Invitrogen Corp. Núm. de Cat. 11415-064, Carlsbad, CA, USA, o SIGMA L1518, por ejemplo). El córtex cerebral se recogió del cerebro aislado bajo un microscopio estereogénico. Los fragmentos de córtex cerebral recogidos se trataron enzimáticamente con una solución enzimática que contenía tripsina al 0,25% (Invitrogen Corp. Núm. de cat. 15050-065, Carlsbad, CA, USA) y ADNasa al 0,01% (Sigma D5025, St. Louis, MO, USA) a 37°C durante 30 minutos para dispersar las células. Aquí, la reacción enzimática se detuvo añadiendo suero de caballo inactivado a la solución. La solución tratada enzimáticamente se centrifugó a 1.500 rpm durante cinco minutos para eliminar el sobrenadante, se añadieron de 5 a 10 ml de un medio a la masa de células resultante. Se utilizó medio Neurobasal (Invitrogen Corp. Núm. de Cat. 21103-049, Carlsbad, CA, USA) con un suplemento de B27 al 2% (Invitrogen Corp. Núm. de Cat. 17504-044, Carlsbad, CA, USA), 2-mercaptoetanol 25 μM (2-ME, WAKO Núm. de Cat. 139-06861, Osaka, Japan), L-glutamina 0,5 mM (Invitrogen Corp. Núm. de Cat. 25030-081, Carlsbad, CA, USA), y Antibióticos-Antimicóticos (Invitrogen Corp. Núm. de Cat. 15240-062, Carlsbad, CA, USA) como medio (Neurobasal/B27/2-ME). Sin embargo, el medio Neurobasal anterior sin suplemento de 2-ME (Neurobasal/B27) se utilizó para el análisis. Las células se redispersaron con ligero pipeteo de la masa celular a la que se había añadido el medio. La dispersión celular se filtró a través de una malla de nailon de 40 μm (Cell Strainer, Núm. de Cat. 35-2340, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA) para eliminar la masa celular restante, y de este modo se obtuvo una suspensión celular neuronal. La suspensión celular neuronal se diluyó con el medio y a continuación se cultivó en placa a un

volumen de 100 µl/pocillo a una densidad celular inicial de 5 x 10^5 células/cm^2 en una placa de cultivo de poliestireno de 98 pocillos revestida previamente con poli-L o D-lisina (Falcon Núm. de Cat. 35-3075, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA revestida con poli-L-lisina utilizando el método mostrado más abajo, o una placa de 98 pocillos con material celular para entornos celulares con poli-D-lisina BIOCOAT™, Núm. de Cat. 35-6461, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA). El revestimiento con Poli-L-lisina se llevó a cabo como sigue. Se preparó asépticamente una solución de 100 µg/ml de poli-L-lisina (SIGMA P2636, St. Louis, MO, USA) con un tampón borato 0,15 M (pH 8,5). Se añadieron 100 µl/pocillo de la solución a la placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos y se incubó a temperatura ambiente durante una o más horas o a 4°C durante la noche o más. La placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos revestida se lavó con agua estéril cuatro o más veces, y a continuación se secó o se enjuagó, por ejemplo, con PBS o medio estéril, y se utilizó para el cultivo celular en placa. Las células cultivadas en placa se cultivaron en la placa de cultivo a 37°C en 5% CO_2-95% aire durante un día. A continuación, la cantidad total de medio se remplazó con un medio Neurobasal™/B27/2-ME de nueva aportación, y a continuación las células se cultivaron durante tres días adicionales.

Adición de los compuestos

El fármaco se añadió a la placa de cultivo el Día 4 de cultivo como sigue. La cantidad total de medio se eliminó de los pocillos, y a esto se le añadieron 180 µl/pocillo de medio Neurobasal que no contenía 2-ME y contenía B-27 al 2% (Neurobasal/B27). Una solución del compuesto de ensayo en dimetilsulfoxido (más adelante abreviado como DMSO) se diluyó con Neurobasal/B27 a 1:10 de concentración final. Se añadieron 20 µl/pocillo de la dilución y se mezcló suficientemente con el medio. La concentración final de DMSO fue de 1% o menos. Solo se añadió DMSO al grupo de control.

Toma de Muestras

Las células se cultivaron durante tres días después de la adición del compuesto, y se recogió la cantidad total de medio. El medio resultante se utilizó como una muestra para el ELISA. La muestra no se diluyó para la medición mediante ELISA de Aβx-42 y se diluyó a 1:5 con un diluyente suministrado con un kit ELISA para la medición mediante ELISA de Aβx-40.

Evaluación de la supervivencia celular

La supervivencia celular se evaluó mediante un análisis MTT de acuerdo con el siguiente procedimiento. Después de recoger el medio celular, se añadieron a los pocillos 100 µl/pocillo de un medio precalentado. Adicionalmente, se añadieron a los pocillos 8 µl/pocillo de una solución de 8 mg/ml de MTT (SIGMA M2128, St. Louis, MO, USA) en D-PBS(-) (Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, SIGMA D8537, St. Louis, MO, USA). La placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos se incubó en una incubadora a 37°C en 5% CO_2-95% aire durante 20 minutos. A esto se le añadieron 100 µl/pocillo de un tampón de lisis MTT, y los cristales de MTT-formazano se disolvieron suficientemente en el tampón en la Incubadora a 37°C en 5% CO_2-95% aire. A continuación, se midió la absorbancia a 550 nm en cada pocillo. El tampón de lisis MTT se preparó como sigue. Se disolvieron 100 g de SDS (dodecilsulfato de sodio (laurilsulfato de sodio), WAKO 191-07145, Osaka, Japan) en una mezcla disolvente de 250 mL de N,N-dimetilformamida (WAKO 045-02916, Osaka, Japan) con 250 mL de agua destilada. Se añadieron adicionalmente 350 µl de cada uno de ácido clorhídrico concentrado y ácido acético concentrado a la solución para permitir que la solución tuviera un pH final de alrededor de 4,7.
Después de la medición, los pocillos que no tenían células cultivadas y que contenían solo el medio y la solución de MTT se fijaron como fondo (fond.). Los valores medidos se aplicaron respectivamente a la siguiente fórmula incluyendo los valores restados de fond. de los mismos. De este modo, la proporción frente al grupo de control (grupo no tratado con el fármaco, CTRL) (% de CTRL) se calculó para comparar y evaluar las actividades de supervivencia celular.

% de CTRL = ((A550_muestra-A550_fond.)/(A550_CTRL-A550_fond.)) x 100

(A550_muestra: absorbancia a 550 nm del pocillo de la muestra,
A550_fond.: absorbancia a 550 nm del pocillo del fondo,
A550_CTRL: absorbancia a 550 nm del pocillo del grupo de control)

ELISA Aβ

Para el ELISA Aβ, se utilizaron kit ELISA de Amiloide β Humano/Rata (42) Wako (Núm. 290-62601) y kit ELISA de Amiloide β Humano/Rata (40) Wako (Núm. 294-62501) de Wako Pure Chemical Industries, Ltd., o Kit de análisis Amiloide beta humano (1-42) (Núm. 27711) y Kit de análisis Amiloide beta Humano (1-40) (Núm. 27713) de Immuno-Biological Laboratories, Co., Ltd. (IBL Co., Ltd.). El ELISA Aβ se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos recomendados por los fabricantes (métodos descritos en los documentos adjuntos). Sin embargo, la curva de calibración Aβ se creó utilizando el péptido beta-amiloide 1-42, de rata y el péptido beta-amiloide 1-40, de rata

(Calbiochem, Núm. 171598 [$A\beta_{42}$], Núm. 171593 ($A\beta_{40}$]). Los resultados se muestran en la Tabla 1 como el percentaje con respecto a la concentración de Aβ en el medio del grupo de control (% de CTRL).
(2) Los resultados de las mediciones se muestran en las Tablas 1 a 3 como el porcentaje de la concentración de Aβ en el medio del grupo de control (% de CTRL).

[Tabla 1]

Compuesto de ensayo	Efecto de reducción de la producción de Aβ 42 CI50 (nM)
Ejemplo 1	45
Ejemplo 4	76
Ejemplo 5	18
Ejemplo 6	60
Ejemplo 7	67
Ejemplo 9	83
Ejemplo 10	130
Ejemplo 13	170
Ejemplo 15	180
Ejemplo 17	58
Ejemplo 18	170
Ejemplo 21	41
Ejemplo 22	170
Ejemplo 23	60
Ejemplo 31	33
Ejemplo 32	62

[Tabla 2]

Compuesto de ensayo	Efecto de reducción de la producción de Aβ 42 CI50 (nM)
Ejemplo 36	34
Ejemplo 45	85
Ejemplo 49	63
Ejemplo 52	14
Ejemplo 54	14
Ejemplo 58	39
Ejemplo 60	40
Ejemplo 62	23
Ejemplo 64	28
Ejemplo 66	20
Ejemplo 69	74
Ejemplo 75	45
Ejemplo 77	83

[Tabla 3]

Compuesto de ensayo	Efecto de reducción de la producción de Aβ 42 CI50 (nM)
Ejemplo 113	32
Ejemplo 129	17
Ejemplo 130	13
Ejemplo 135	43
Ejemplo 138	24
Ejemplo 138	47
Ejemplo 143	22
Ejemplo 149	21
Ejemplo 151	16
Ejemplo 153	31
Ejemplo 155	39
Ejemplo 172	11
Ejemplo 174	23

Los resultados de las Tablas 1 a 3 confirmaron que el compuesto de la presente invención tenía un efecto de reducción de la producción de Aβ42.

Por lo tanto, el compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención tienen un efecto de reducción de la producción de Aβ42. De este modo, la presente invención puede proporcionar concretamente un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa causada por Aβ tal como la enfermedad de Alzheimer o el síndrome de Down.

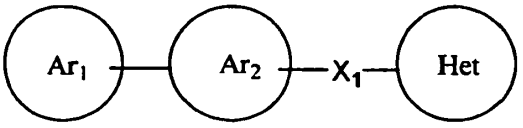
Aplicabilidad Industrial

El compuesto de fórmula general (I) de la presente invención tiene un efecto de reducción de la producción de Aβ40 y Aβ42, y de este modo es particularmente útil como agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa causada por Aβ tal como la enfermedad de Alzheimer o el síndrome de Down.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):

[Fórmula 1]



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

Ar_1 representa un grupo imidazolilo que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo cicloalquilo C3-C8, (4) un grupo alquenilo C2-C6, (5) un grupo alquinilo C2-C6 y (6) un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno),
Ar_2 representa un grupo fenilo o un grupo piridinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo ciano y (4) un grupo alcoxi C1-C6,
X_1 representa $-CR^3=CR^4-$ (donde R^3 y R^4 representan (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-C6 o (3) un grupo alcoxi C1-C6, o (4) un átomo de halógeno), y
Het es monovalente y representa (1) un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros, (2) un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros condensado con un grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros o (3) un grupo anular heterocíclico aromático de 5 miembros condensado con un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros, que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo de Sustituyentes A4;
Grupo de Sustituyentes A4: (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo ciano, (5) un grupo nitro, (6) un grupo cicloalquilo C3-C8, (7) un grupo alquenilo C2-C6 que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (8) un grupo alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (9) un grupo cicloalcoxi C3-C8, (10) un grupo cicloalquil(C3-C8)tio, (11) un grupo formilo, (12) un grupo alquil(C1-C6)carbonilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (13) un grupo alquil(C1-C6)tio que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (14) un grupo alquil(C1-C6)sulfinilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (15) un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (16) un grupo hidroxiimino, (17) un grupo alcoxi(C1-C6)imino, (18) un grupo alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (19) un grupo alcoxi C1-C6 que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (20) un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (21) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (22) un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (23) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (24) un grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (25) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A5, (26) un grupo alquenil(C2-C6)oxi, (27) un grupo alquinil(C2-C6)oxi, (28) un grupo cicloalquil(C3-C8)sulfinilo, (29) un grupo cicloalquil(C3-C8)sulfonilo, (30) -X-A (donde X representa un grupo imino, -O- o -S-, y A representa un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6), (31) -CO-A (donde A se define como antes), (32) =CH-A (donde A se define como antes), (33) un grupo carboxilo y (34) un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo.
Grupo de Sustituyentes A5: (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo ciano, (5) un grupo nitro, (6) un grupo cicloalquilo C3-C8, (7) un grupo alquenilo C2-C6, (8) un grupo alquinilo C2-C6, (9) un grupo cicloalcoxi C3-C8, (10) un grupo cicloalquil(C3-C8)tio, (11) un grupo formilo, (12) un grupo alquil(C1-C6)carbonilo, (13) un grupo alquil(C1-C6)tio, (14) un grupo alquil(C1-C6)sulfinilo, (15) un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo, (16) un grupo hidroxiimino, (17) un grupo alcoxi(C1-C6)imino, (18) un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros (donde el grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros(donde el grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6)), (19) un grupo alcoxi C1-C6 (donde el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, a grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros (donde el grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6)and un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros(donde el grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6)), (20) un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6, (21) un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6, (22) un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, (23) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6,(24) un grupo anular hidrocarbonado no aromático de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, (25) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6, (26) un grupo alquenil(C2-C6)oxi, (27) un grupo alquinil(C2-C6)oxi, (28) un grupo cicloalquil(C3-C8)sulfinilo, (29) un grupo cicloalquil(C3-C8)sulfonilo, (30) -X-A (donde X representa un grupo imino, -O- o -S-, y A representa un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A6), (31) -CO-A (donde A se define como antes) y (32) =CH-A (donde A se define como antes).

Grupo de Sustituyentes A6: (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo ciano,(5) un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6, (6)a grupo alquilo C1-C6(donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6) and(7) un grupo alcoxi C1-C6 (donde el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6).

2. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar_1 está sustituido con un grupo alquilo C1-6.

3. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde Ar_2 es un grupo piridinilo.

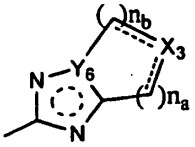
4. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde Ar_2 es un grupo fenilo.

5. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 4, donde Ar_2 está sustituido con un grupo alcoxi C1-C6.

6. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde X_1 es -CH=CH-.

7. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde Het es un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula 8]

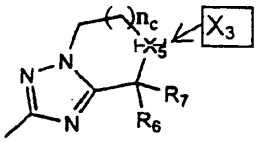


que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4, donde

representa un enlace sencillo o un enlace doble, X_3 representa un grupo metino o un grupo metileno, un grupo imino, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $-SO_2-$, que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4, Y_6 representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y n_a y n_b representan independientemente un número entero de 0 a 3.

8. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, donde Het es un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula 9]



que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4, donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y representan cada uno un sustituyente seleccionado del Grupo de Sustituyentes A4, X_3 se define como en la reivindicación 7, y n_c representa un número entero de 0 a 2.

9. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, donde R^6 representa un grupo anular hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A4.

10. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, donde R^6 representa un grupo fenilo, un grupo piridinilo o un grupo naftilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo ciano, (4) un grupo alcoxi C1-C6 (donde el grupo alcoxi C1-C6 puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno), (5) un grupo alquilo C1-C6 (donde el grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y (6) un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C6.

11. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, donde R^7 representa un grupo sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo ciano, (5) un grupo alquilo C1-C6, (6) un grupo alquenilo C2-C6, (7) un grupo alquinilo C2-C6, (8) un grupo alcoxi C1-C6 y (9) un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C1-C6.

12. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del siguiente grupo:

1) 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
2) 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-imidazol,
3) 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-5-fenil-1H-imidazol,
4) 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-fenil-1H-imidazol,
5) 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-4-fenil-1H-imidazol,
6) metil-5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol-4-carboxilato de ,
7) 5-(9-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(9-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-(1H-imidazol-4-il)metanol,
8) ácido 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-1H-imidazol-4-carboxílico,
9) (2-cloroetil)amiduro de ácido 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol-4-ácido carboxílico,
10) 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona,
11) 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona,
12) 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-ona,
13) 1-(4-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazina,
14) 2-{4-(4-fluorofenil)-5-metoximetil-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}imidazol-1-il}etanol,
15) 1-(9-fluorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(9-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina,
16) 3-(3-fluorofenil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
17) 3-(9-fluorobencil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-9-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
18) 1-(4-fluorobencil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4,5-dimetil-1H-imidazol,
19) 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
20) 3-[2-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
21) 4-(4-fluorobencil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-1H-imidazol,
22) 5-(4-fluorobencil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,
23) 3-(4-fluorobencil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,
24) (+)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
25) (-)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
26) 5-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,
27) 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,

28) 5-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,
29) 3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-1-metil-1H-[1,2,4]triazol,
30) (+)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-metil-4H-[1,2,9]triazol,
31) (-)-3-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol,
32) 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-(1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol,
33) 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-5-(1-feniletil)-1H-[1,2,4]triazol,
34) 5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-metil-3-(1-feniletil)-1H-[1,2,4]triazol,
35) 3-(4-fluorofenil)-5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol,
36) 5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-metil-1H-imidazol,
37) 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-(1-metil-1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol,
38) 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
39) (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
40) (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metilo-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
41) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
42) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
43) (+)-5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
44) (-)-5-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
45) (+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
46) (-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(9-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
47) (+)-2-((E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
48) (-)-2-{(E)-2-{5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,9]triazolo[1,5-a]piridina,
49) (+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
50) (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
51) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
52) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
53) 7-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,9]triazol-7-ol,
54) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
55) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-o1,
56) (+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
57) (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
58) (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,9]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
59) (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
60) (+)-8-fluoro-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
61) (-)-8-fluoro-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
62) 8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
63) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-9-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
64) (+)-2-((E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
65) (-)-2-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-

[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
66) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina.
67) (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
68) (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
69) 2-(4-fluorobencil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
70) 3-(4-fluorobencil)-8-{1-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-(E)-metiliden}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,9]triazolo[9,3-a]piridina,
71) 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-((S)-1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol,
72) 3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-((R)-1-feniletil)-4H-[1,2,4]triazol,
73) (-)-8-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
74) (+)-8-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
75) (-)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
76) (+)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
77) (-)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
78) (+)-8-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
79) 5-[metoxi-(4-metoxifenil)metil]-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-[1,2,4]triazol,
80) 7-(4-fluorofenil)-7-metoxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,
81) 4-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol,
82) 4-{5-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-4-(3,4,5-trifluorofenil)butan-1-ol,
83) (+)-2-1(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo,
84) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo,
85) (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo,
86) (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilo,
87) (+)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a)piridin-8-ilamina,
88) (-)-8-(4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ilamina,
89) 2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
90) (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
91) (+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
92) 2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
93) (+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
94) (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
95) 2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
96) (-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
97) (+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
98) (-)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,

99) (+)-2-{(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
100) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,9]triazol,
101) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol,
102) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,
103) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-9-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,
104) (+)-8-(3,4-difluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
105) (-)-8-(3,4-difluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
106) 4-(4-fluorofenil)-2-((E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
107) (+)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
108) (-)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
109) 4-cloro-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
110) 4-(4-metoxifenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
111) 4-(3-metoxifenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-1H-imidazol,
112) 4-(2-metoxifenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
113) 4-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
114) 4-(4-bifenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
115) 4-(4-propil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-1H-imidazol,
116) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
117) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
118) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
119) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
120) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
121) (-)-2-((E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
122) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
123) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(4-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
124) (-)-2-((E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
125) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-naftalen-1-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
126) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c] [1,4]oxazina,
127) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c] [1,4]oxazina,
128) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
129) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2,4,6-trifluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
130) (+)-8-(4-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
131) (-)-8-(4-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
132) (+)-8-(6-cloropiridin-3-il)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
133) (-)-8-(6-cloropiridin-3-il)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
134) (+)-4-(2-{(E)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c]

[1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo,
135) (-)-4-(2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-il)benzonitrilo,
136) (+)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
137) (-)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
138) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo(1,5-a]piridina,
139) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
140) (+)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
141) (-)-8-(4-clorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
142) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
143) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol,
144) (+)-9-{2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}benzonitrilo,
145) (-)-4-{2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}benzonitrilo,
146) (+)-4-(8-hidroxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}benzonitrilo,
147) (-)-4-{8-hidroxi-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}benzonitrilo,
148) {4-{2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il}fenil}dimetilamina,
149) (S)-8-(4-clorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
150) (R)-8-(4-clorofenil)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
151) (+)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}=-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
152) (-)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,
153) (+)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol,
154) (-)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol,
155) (S)-3-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,4-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina,
156) (R)-3-((E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,4-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina,
157) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,4-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepina,
158) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-4-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,4-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepina,
159) (-)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
160) (+)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
161) (-)-8-(2-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4jtriazolo[1,5-a]piridina,
162) (+)-8-(2-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
163) 8-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
164) 8-(2-fluorofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a)piridina,
165) 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
166) 8-(3-bromofenil)-2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-5,6,7,8-

tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y
167) 2-{(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil}-8-(2-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

13. Un medicamento que comprende el compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 como ingrediente activo.

14. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 13 para la prevención o el tratamiento de una enfermedad causada por el amiloide-β.

15. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 14, donde la enfermedad causada por el amiloide-β es la enfermedad de Alzheimer, la demencia, el síndrome de Down o la amiloidosis.

16. A compuesto de formula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la prevención o el tratamiento de una enfermedad causada por el amiloide-β

17. A compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde la enfermedad causada por el amiloide-β es la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, el síndrome de Down o la amiloidosis.