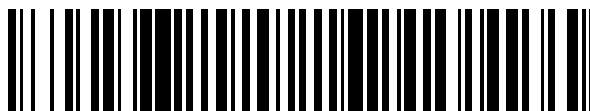


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 023**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 513/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2010 E 10700643 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 2379553**

54 Título: **Compuestos bicíclicos para la reducción de producción de beta amiloide**

30 Prioridad:

16.01.2009 US 145319 P

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

18.10.2013

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**MARCIN, LAWRENCE, R.;
THOMPSON, LORIN, A., III;
BOY, KENNETH, M.;
GUERNON, JASON, M.;
HIGGINS, MENDI, A.;
SHI, JIANLIANG;
WU, YONG-JIN;
ZHANG, YUNHUI y
MACOR, JOHN, E.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 426 023 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos bicíclicos para la reducción de producción de beta amiloide

La presente divulgación se refiere a compuestos para su uso en los procedimientos de tratamiento de Enfermedad de Alzheimer (EA) y otras afecciones relacionadas con producción de β -amiloide que son inhibidores de la producción de péptido β -amiloide ($A\beta$). La divulgación se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad degenerativa progresiva que comienza con pérdida de memoria y avanza hasta incluir deterioro cognitivo grave, comportamiento alterado y función motora disminuida (Grundman, M. y col., Arch Neurol. (2004) 61: 59-66; Walsh, D. M. y col., Neuron (2004) 44: 181-193). Es la forma más común de demencia y representa la tercera causa principal de muerte después de trastornos cardiovasculares y cáncer. El coste de EA es enorme e incluye el sufrimiento de los pacientes y familias y la pérdida de productividad de pacientes y cuidadores. Actualmente no está disponible ningún tratamiento que prevenga de forma eficaz la EA o que revierta los síntomas clínicos y la patofisiología subyacente.

Un diagnóstico definitivo de EA para un paciente con demencia requiere una evaluación histopatológica del número y localización de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares tras autopsia (Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging (1997) 18: S1-2). Se observan alteraciones similares en pacientes con Trisomía 21 (síndrome de Down). Las placas consisten principalmente en péptido β -amiloide ($A\beta$) que se forman mediante una escisión proteolítica gradual de la proteína precursora amiloide (PPA) mediante la enzima de escisión de PPA en sitio β (BACE), para generar el extremo N y γ -secretasa, para generar el extremo C (Selkoe, D. J., Physiol Rev. (2001) 81: 741-766). La γ -secretasa es un complejo de proteína transmembrana que incluye Nicastrin, Aph-1, PEN-2 y Presenilina-1 (PS-1) o Presenilina-2 (PS-2) (Wolfe, M. S. y col., Science (2004) 305: 1119-1123). Se cree que PS-1 y PS-2 contienen los sitios catalíticos de γ -secretasa.

$A\beta_{40}$ es la forma más abundante de $A\beta$ sintetizado (80-90%), mientras que $A\beta_{42}$ está más próximamente relacionado con la patogénesis de EA. En particular las mutaciones en los genes de PPA, PS-1 y PS-2 que conducen a formas raras y familiares de EA implican agregados de $A\beta_{42}$ como la especie tóxica principal (Selkoe, D. J., Physiol Rev., (2001) 81: 741-766). La evidencia actual sugiere que $A\beta_{42}$ oligomérico, protofibrilar e intracelular desempeña un papel significativo en el proceso de la enfermedad (Cleary, J. P. y col., Nat Neurosci. (2005) 8: 79-84). Los inhibidores de las enzimas que forman $A\beta_{42}$, tales como γ -secretasa, representan agentes terapéuticos modificadores de enfermedad potenciales para el tratamiento de EA.

La evidencia sugiere que una reducción en los niveles de $A\beta$ en el cerebro mediante la inhibición de γ -secretasa puede prevenir la aparición y progresión de EA (Selkoe, D. Physiol. Rev. (2001) 81: 741-766; Wolfe, M., J Med. Chem. (2001) 44: 2039-2060). Existen datos emergentes del papel de $A\beta$ en otras enfermedades, incluyendo deterioro cognitivo leve (DCI), síndrome de Down, angiopatía amiloide cerebral (AAC), demencia con cuerpos de Lewy (DCL), esclerosis lateral amiotrófica (ELA-D), miositis con cuerpos de inclusión (MCI) y degeneración macular relacionada con la edad. De forma provechosa, los compuestos que inhiben la γ -secretasa y reducen la producción de $A\beta$ se podrían usar para tratar estas u otras enfermedades dependientes de $A\beta$.

La producción excesiva y/o la eliminación reducida de $A\beta$ provocan AAC (Thal, D. y col., J. Neuropath. Exp. Neuro. (2002) 61: 282-293). En estos pacientes, los depósitos amiloides vasculares provocan degeneración de las paredes de los vasos y aneurismas que pueden ser responsables del 10-15% de las apoplejías hemorrágicas en pacientes de edad avanzada. Al igual que en EA, las mutaciones en el gen que codifica $A\beta$ conducen a una forma de aparición temprana de AAC, denominada hemorragia cerebral con amiloidosis del tipo Dutch y los ratones que expresan esta proteína mutante desarrollan AAC que es similar a los pacientes. Los compuestos que reducen los niveles de $A\beta$ podrían reducir o prevenir AAC.

La DCL se manifiesta con alucinaciones visuales, delirios y parkinsonismo. De forma interesante, las mutaciones de EA familiar que provocan depósitos de $A\beta$ también puede provocar cuerpos de Lewy y síntomas de DCL (Yokota, O. y col., Acta Neuropathol (Berl) (2002) 104: 637-648). Además, los pacientes de DCL esporádica tienen depósitos de $A\beta$ similares a los de EA (Deramecourt, V. y col., J Neuropathol Exp Neurol (2006) 65: 278-288). En base a estos datos, probablemente $A\beta$ impulsa la patología de cuerpos de Lewy en DCL y, por lo tanto, los compuestos que reducen los niveles de $A\beta$ podrían reducir o prevenir DCL.

Aproximadamente el 25% de los pacientes con ELA tienen demencia significativa o afasia (Hamilton, R. L. y col., Acta Neuropathol (Berl) (2004) 107: 515-522). La mayoría (~60%) de estos pacientes, denominados ELA-D, contienen inclusiones positivas a ubiquitina compuestas principalmente de la proteína TDP-43 (Neumann, M. y col., Science (2006) 314: 130-133). Aproximadamente el 30% de los pacientes de ELA-D tienen placas amiloides consistentes con $A\beta$ que provocan su demencia (Hamilton, R. L. y col., Acta Neuropathol (Berl) (2004) 107: 515-522). Estos pacientes deberían ser identificables con agentes de formación de imágenes de amiloide y potencialmente podrían ser tratados con compuestos que reducen los niveles de $A\beta$.

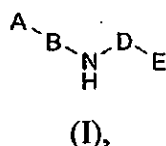
La MCI es una enfermedad rara degenerativa del músculo esquelético relacionada con la edad. La aparición de depósitos de A β en músculo de MCI y la recapitulación de varios aspectos de la enfermedad mediante la dirección de sobreexpresión de PPA a músculo en ratones transgénicos apoyan el papel de A β en MCI (revisión en Murphy, M. P. y col., *Neurology* (2006) 66: S65-68). Los compuestos que reducen los niveles de A β podrían reducir o prevenir MCI.

En la degeneración macular relacionada con la edad, se ha identificado A β como uno de varios componentes de drusas, depósitos extracelulares por debajo del epitelio pigmentario retinal (EPR) (Anderson, D. H. y col., *Exp Eye Res* (2004) 78: 243-256). Un estudio reciente ha demostrado vínculos potenciales entre A β y degeneración macular en ratones (Yoshida, T. y col., *J Clin Invest* (2005) 115: 2793-2800). Se ha observado aumento en el depósito de A β y catarata supranuclear en pacientes con EA (Goldstein, L. E. y col., *Lancet* (2003) 361: 1258-1265). Los compuestos que reducen los niveles de A β podrían reducir o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad.

En base al papel de la señalización Notch en la tumorigénesis, los compuestos que inhiben la γ -secretasa también pueden ser útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de cáncer (Shih, I.-M., y col., *Cancer Research* (2007) 67: 1879-1882).

Un enfoque lógico para reducir los niveles de A β es bloquear la acción de las secretasas. Un enfoque complementario es reducir selectivamente la producción de A β 1-42 mediante la acción de determinados compuestos que sirven para dirigir la escisión mediada por γ -secretasa de PPA para en lugar de ello producir formas más cortas de A β . Estas formas más cortas parecen agregarse menos fácilmente y las soluciones de formas más cortas de A β son menos neurotóxicas que las soluciones de A β 1-42 (Véase Barten, Donna M.; Meredith, Jere E., Jr.; Zaczek, Robert; Houston, John G.; Albright, Charles F. *Drugs in R&D* (2006), 7(2), 87-97). Por tanto, los compuestos que reducen selectivamente la producción de A β 1-42 y sus composiciones farmacéuticas son agentes beneficiosos que evitarán el daño a partir de la sobreproducción de A β y son útiles para tratar enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, AAC y miositis de cuerpos de inclusión, DCL y otros trastornos en los que hay una sobreproducción de A β . El documento EP 1992618 desvela derivados de cinamida policíclicos como inhibidores de la producción de A β .

En su primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I)

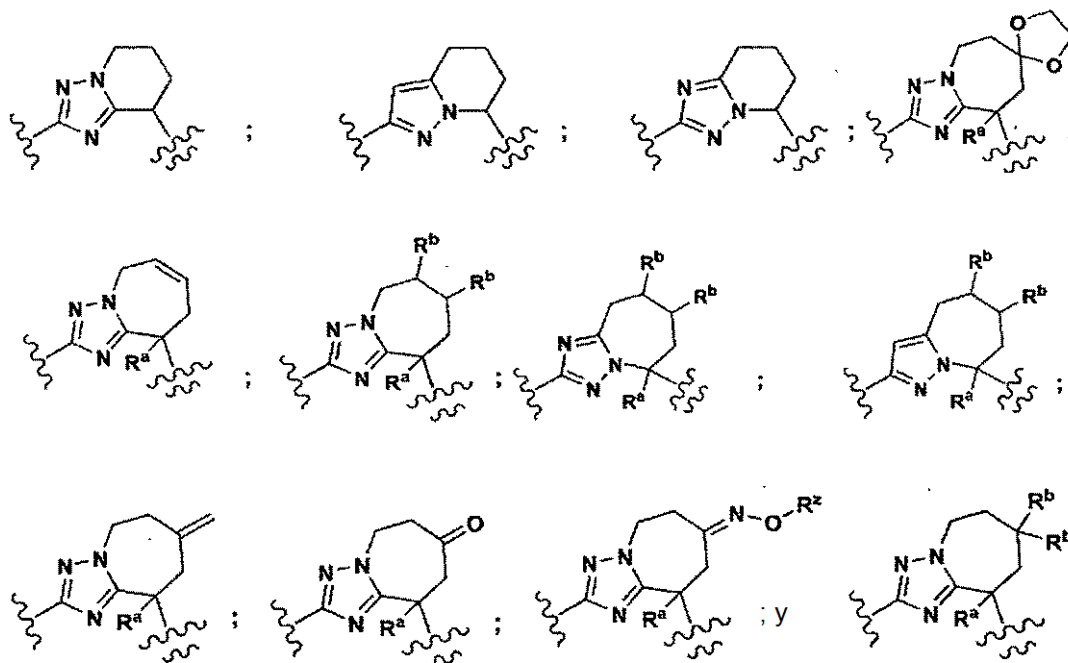


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en la que dicho anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, amino, alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆;

B está seleccionado entre fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₃-alcoxi C₁₋₆, ciano, dialquilamino C₁₋₃-alcoxi C₁₋₆, halo, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, metilamino y amino;

D está seleccionado entre



en las que



representa el punto de unión con el átomo de nitrógeno de la molécula parental y

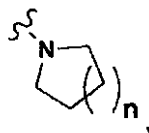


5

representa el punto de unión con el resto 'E';

R^a está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, dimetilamino, amino, metilamino y bencilamino, en el que la parte fenilo del bencilo está opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano, halo, haloalcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; cada R^b está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , amino, dialquilamino C_{1-6} , halo, hidroxilo; y

10



en la que n es 0 ó 1 y



15

representa el punto de unión con el anillo;

R^z es alquilo C_{1-6} ; y

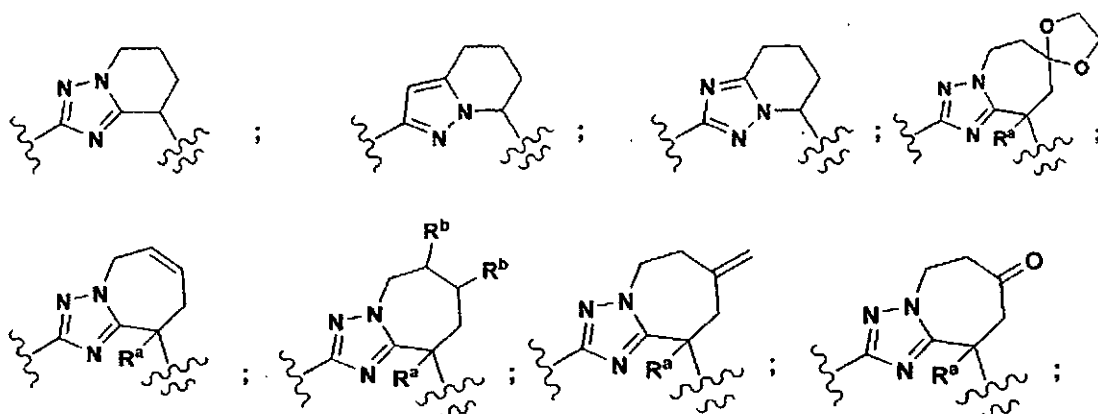
E está seleccionado entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{4-6} , bencilo, fenilo, y un anillo heteroaromático de cinco a seis miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, en el que cada uno del fenilo, la parte fenilo del bencilo, y el anillo heteroaromático o está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , ciano, halo, haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} .

20

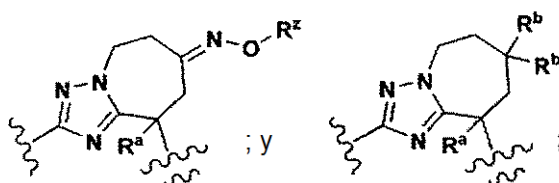
En una primera realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A está seleccionado entre imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo y triazolilo; estando cada uno opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, haloalquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆.

- 5 En una segunda realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que B está seleccionado entre fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, ciano y halo.

- 10 En una tercera realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que D está seleccionado entre



y



- 15 en las que

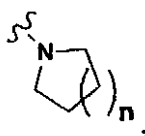


representa el punto de unión con el átomo de nitrógeno de la molécula parental y



representa el punto de unión con el resto 'E';

- 20 R^a está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, amino y bencilamino, en el que la parte fenilo del bencilo está opcionalmente sustituida con un grupo halo; cada R^b está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, amino, dialquilamino C₁₋₆, halo, hidroxilo; y

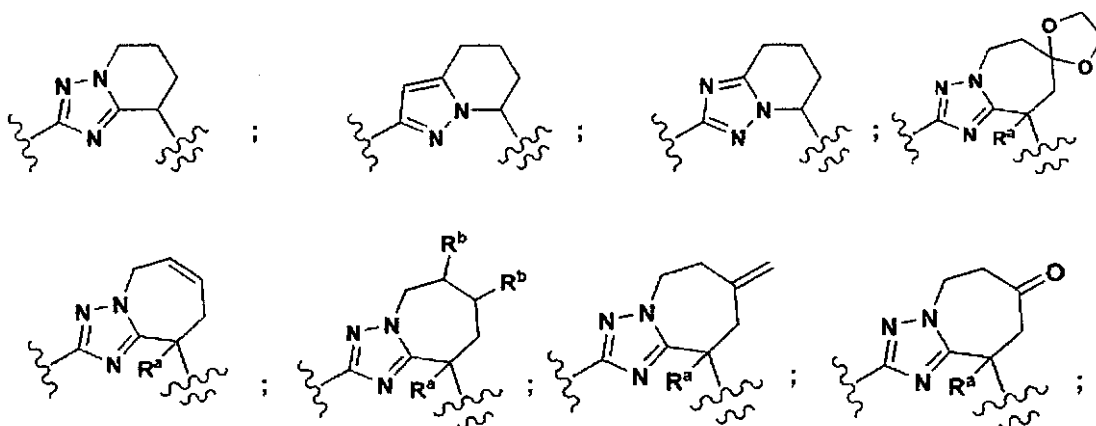


- 25 en la que n es 0 ó 1 y

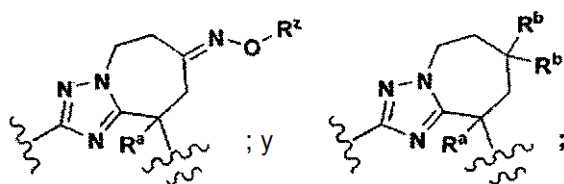
“ S ”

representa el punto de unión con el anillo; y
R² es alquilo C₁₋₆.

- 5 En una cuarta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que E está seleccionado entre alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo, en el que cada uno del fenilo, la parte fenilo del bencilo, el pirazolilo y el piridinilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilsulfonilo C₁₋₆, imidazolilo, pirazolilo y triazolilo, en el que los anillos imidazolilo, pirazolilo y triazolilo están opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₆.
- 10 En una quinta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
- A está seleccionado entre imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo y triazolilo; en el que cada uno está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, haloalquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆.
- 15 B está seleccionado entre fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo o están pcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, ciano y halo;
- D está seleccionado entre



y



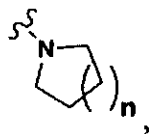
- 20 en las que

“ S ”

representa el punto de unión con el átomo de nitrógeno de la molécula parental y

“ S ”

- 25 representa el punto de unión con el resto 'E';
R^a está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, amino y bencilamino, en el que la parte fenilo del bencilo está opcionalmente sustituida con un grupo halo;
cada R^b está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, amino, dialquilamino C₁₋₆, halo, hidroxilo; y



en la que n es 0 ó 1 y



representa el punto de unión con el anillo; R^z es alquilo C₁₋₆; y

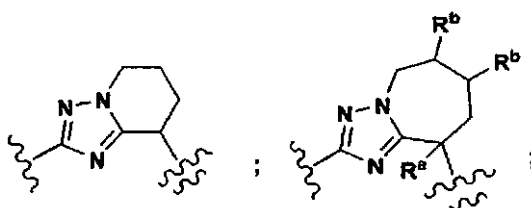
- 5 E está seleccionado entre alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo, en el que cada uno del fenilo, la parte fenilo del bencilo, el pirazolilo y el piridinilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilsulfonilo C₁₋₆, imidazolilo, pirazolilo y triazolilo, en el que los anillos imidazolilo, pirazolilo y triazolilo están opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₆.

- 10 En una sexta realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A está seleccionado entre imidazolilo y triazolilo; en el que cada uno está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halo y alquilo C₁₋₆.

B está seleccionado entre fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno

- 15 o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, ciano y halo;
D está seleccionado entre



en las que



- 20 representa el punto de unión con el átomo de nitrógeno de la molécula parental y

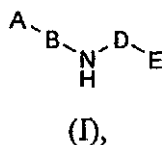


representa el punto de unión con el resto 'E'; R^a está seleccionado entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

cada R^b está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, halo, hidroxilo;

- 25 E está seleccionado entre fenilo, piridilo y pirazol, en el que cada uno del fenilo y el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆.

En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I)



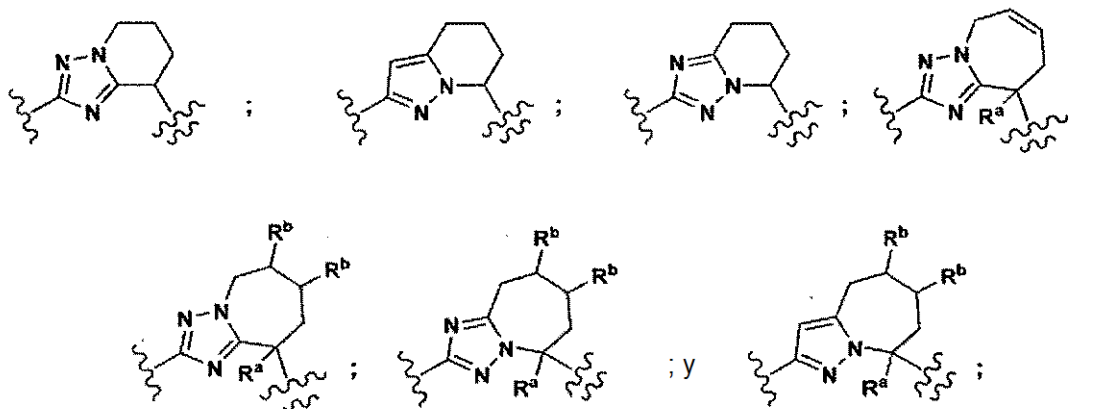
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que dicho anillo heteroaromático está

opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, amino, alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆;

B está seleccionado entre fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₃-alcoxi C₁₋₆, ciano, dialquilamino C₁₋₃-alcoxi C₁₋₆, halo, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, metilamino y amino;

D está seleccionado entre



en las que



representa el punto de unión con el átomo de nitrógeno de la molécula parental;



representa el punto de unión con el resto 'E';

R^a está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, dimetilamino, amino, metilamino y bencilamino, en el que la parte fenilo del bencilo está opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R^b está seleccionado entre hidrógeno, alquilamino C₁₋₆, amino, dialquilamino C₁₋₆, halo e hidroxilo; y

E está seleccionado entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, bencilo, fenilo, y un anillo heteroaromático de cinco a seis miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, en el que cada uno del fenilo, la parte fenilo del bencilo, y el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆, and halo alquilo C₁₋₆.

En un tercer aspecto la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de trastornos sensibles a la reducción de producción de péptido β-amiloide que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En un cuarto aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento de trastornos sensibles a la reducción de producción de péptido β-amiloide en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una primera realización del cuarto aspecto dicho trastorno está seleccionado entre enfermedad de Alzheimer (EA), síndrome de Down, deterioro cognitivo leve (DCL), angiopatía amiloide cerebral (AAC), demencia con cuerpos de Lewy (DCL), esclerosis lateral amiotrófica (ELA-D), miositis con cuerpos de inclusión (MCI), degeneración macular relacionada con la edad y cáncer. En una segunda realización del cuarto aspecto dicho trastorno está seleccionado entre enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. En una segunda realización del tercer aspecto dicho trastorno es enfermedad de Alzheimer.

Otros aspectos de la presente divulgación pueden incluir combinaciones adecuadas de realizaciones divulgadas en el presente documento.

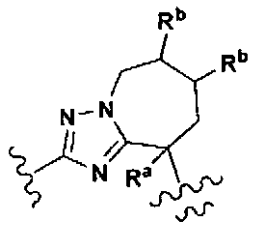
Otros aspectos y realizaciones más se pueden encontrar en la descripción proporcionada en el presente documento.

La descripción de la presente divulgación en el presente documento se debe interpretar en congruencia con las leyes y principios de los enlaces químicos. En algunos casos puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno

con el fin de alojar un sustituyente en cualquier emplazamiento dado.

Se ha de comprender que los compuestos abarcados por la presente divulgación son aquellos que son estables de forma adecuada para su uso como agente farmacéutico.

- 5 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en un emplazamiento particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otro sitio en esa molécula. Por ejemplo, en los compuestos de la presente divulgación en los que D es



cada uno de los dos grupos R^b pueden ser iguales o diferentes.

- 10 A menos que se indique otra cosa, todos los grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo de la presente divulgación pueden estar sustituidos como se describe en cada una de sus definiciones respectivas. Por ejemplo, la parte arilo de un grupo arilalquilo puede estar sustituida como se describe en la definición del término "arilo".

- 15 En algunos casos, el número de átomos de carbono en cualquier grupo particular se indica antes de que se cite el grupo. Por ejemplo, la expresión "haloalcoxi C_{1-6} " representa un grupo haloalcoxi que contiene de uno a seis átomos de carbono. Cuando existen estas designaciones, prevalecen sobre todas las otras definiciones contenidas en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen las referencias plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

- 20 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene de uno a diez átomos de carbono.

El término "alquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a $-NHR^x$, donde R^x es un grupo alquilo.

El término "alquilaminoalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilamino unido al resto molecular parental a través de un grupo alcoxi.

- 25 El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo.

El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a $-NH_2$.

El término "bencilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a $-NHCH_2Ph$.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a $-CN$.

- 30 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo, monocíclico, saturado, que tiene de tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos.

El término "dialquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a $-NR^xR^y$, en la que cada uno de R^x y R^y es un grupo alquilo.

- 35 El término "dialquilaminoalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo dialquilamino unido al resto molecular parental a través de un grupo alcoxi.

El término "dimetilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a $-N(CH_3)_2$.

Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br y I.

El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

- 40 El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno,

dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

El término "haloalquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo.

El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, se refiere a -OH.

5 El término "metilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHCH₃.

El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -SO₂-.

Debe entenderse que la divulgación incluye todas las formas estereoquímicas, o mezclas de las mismas, que poseen la capacidad de reducir la producción del péptido β -amiloide.

10 Ciertos compuestos de la presente divulgación también pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo a causa del impedimento estérico o de la tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente divulgación incluye cada uno de los isómeros conformacionales de estos compuestos, y sus mezclas.

15 Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma zwitteriónica, y la presente divulgación incluye cada forma zwitteriónica de estos compuestos y sus mezclas.

20 Cuando sea posible que, para su uso en terapia, cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como también sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se puedan administrar como el químico sin procesar, es posible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente de los mismos, son como se ha descrito anteriormente. El vehículo o vehículos, diluyente o diluyentes o excipiente o excipientes, tienen que ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos para el receptor de los mismo. De acuerdo con otro aspecto de la divulgación también se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezcla de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 La dosificación de los compuestos de Fórmula I para conseguir un efecto terapéutico dependerá no solo de factores tales como la edad, peso y sexo del paciente y modo de administración, sino también del grado de reducción de β -AP deseado y la potencia del compuesto particular que se esté utilizando para el trastorno particular de enfermedad de interés. También se contempla que el tratamiento y dosificación del compuesto particular se puede administrar en forma de dosificación unitaria y que las formas de dosificación unitaria se ajustarían por consiguiente por un experto en la materia para reflejar el nivel relativo de actividad. La decisión con respecto a la dosis particular que se tiene que emplear (y el número de veces que se tiene que administrar por día) está dentro de la discreción del médico y se puede variar mediante titulación de la dosis a las circunstancias particulares de la presente invención para producir el efecto terapéutico deseado.

40 Una dosis adecuada de un compuesto de Fórmula I o una composición farmacéutica del mismo para un mamífero, incluyendo el hombre, que sufre de o que tiene probabilidad de sufrir de cualquier afección relacionada con producción de β -AP como se describe en el presente documento, en general la dosis diaria será desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg y preferentemente, aproximadamente 0,1 a 2 mg/kg, cuando se administra por vía parenteral. Para administración oral, la dosis puede estar en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 75 mg/kg y preferentemente desde 0,1 hasta 10 mg/kg de peso corporal. El ingrediente activo se administrará preferentemente en dosis iguales de una a cuatro veces al día. Sin embargo, de forma habitual se administra una dosis pequeña y la dosis se aumenta gradualmente hasta que se determine la dosis óptima para el huésped que está en tratamiento. De acuerdo con la buena práctica clínica, se prefiere administrar los presentes compuestos a un nivel de concentración que producirá un efecto anti-amiloide eficaz sin provocar ningún efecto secundario dañino o inadecuado. Sin embargo, se comprenderá que la cantidad de compuesto administrada realmente se determinará por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes incluyendo la afección que se tiene que tratar, la elección del compuesto que se tiene que administrar, la vía de administración elegida, la edad, peso y respuesta del paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente.

55 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo mediante la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo inyecciones o infusiones subcutáneas, intracutáneas, intramusculares, intraarticulares, intrasinoviales; intraesternales, intratecales, intralesionales, intravenosas o intradérmicas). Tales formulaciones se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo poniendo en asociación el ingrediente activo con el vehículo o vehículos o excipiente o excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades separadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite-en-agua o emulsiones de agua-en-aceite.

5 Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan moliendo el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico molido de forma similar tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un agente saporífero, conservante, de dispersión y colorante.

10 Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente y llenando cubiertas de gelatina formadas. Se pueden añadir emolientes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula.

15 Además, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los agentes disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o formando una pasta, añadiendo un lubricante y disgregante y comprimiéndolos en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, molido de forma adecuada, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, agente gelante o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de reabsorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciendo con un aglutinante tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándolos a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de la máquina de formación de comprimidos y el resultado son pre-comprimidos formados de manera imperfecta en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar la adhesión a los troqueles formadores de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada después se comprime en comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación también se pueden combinar con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o compresión en seco. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en un revestimiento sellador de goma laca, un revestimiento de azúcar o material polimérico y un revestimiento pulido de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para distinguir entre dosis unitarias.

40 Fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires se pueden preparar en forma unitaria de dosificación de forma que una cantidad determinada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa saborizada de forma adecuada, mientras que los elixires se preparan a través del uso de un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol de polioxietileno, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

45 Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación tal como por ejemplo revistiendo o incrustando material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposoma, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

50 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidropropilmetacrilamidafenol, polihidroetilaspartamidafenol o polietileno oxipolisina sustituidos con restos de palmitoilo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches separados pretendidos para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo

prolongado de tiempo. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede administrar a partir del parche mediante iontoforesis como se describe de forma general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

- 5 Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como un ungüento o crema tópicos. Cuando se formula en un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear con una base de ungüento parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite-en-agua o una base de agua-en-aceite.

- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas al ojo incluyen colirios en los que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que se administra de la manera en que se toma rapé, es decir, mediante inhalación rápida a través del conducto nasal a partir de un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración como una pulverización nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación incluyen polvos o nieblas de partículas finas, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados de dosis medida.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden presentar como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y sales que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados y se pueden almacenar en una condición secada por pulverización (liofilizada) que únicamente requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección improvisadas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

- 30 Se ha de comprender que además de los ingredientes mencionados de forma particular anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellas adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saporíferos.

- 35 La presente divulgación se describirá ahora en relación con determinadas realizaciones que no pretenden limitar su alcance. Por el contrario, la presente divulgación abarca todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones. Por tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente divulgación, comprendiéndose que los ejemplos tienen fines de ilustración de determinadas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y más fácilmente entendida de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

- 40 Los compuestos de la presente solicitud se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos más adelante, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o variaciones en los mismos como se aprecia por los expertos en la materia. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación los descritos más adelante. Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad en el presente documento.

- 45 Los compuestos pueden prepararse usando las reacciones y técnicas que se describen en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos sintéticos que se describen a continuación, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de trabajo, se eligen para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, que deben reconocerse fácilmente por un experto en la materia. Se entiende por un experto en la materia de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Dichas restricciones para los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un
- 50
- 55

experto en la materia, y después deben usarse procedimientos alternativos.

Los materiales de partida útiles para sintetizar los compuestos de la presente divulgación son conocidos por los expertos en la materia y pueden fabricarse fácilmente, o están disponibles en el mercado.

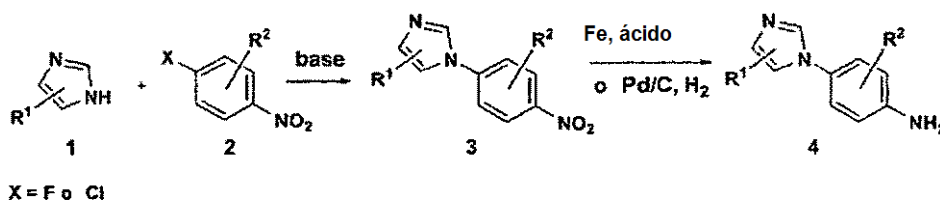
Los siguientes procedimientos, que se exponen a continuación, se proporcionan con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones. Se reconocerá que puede ser necesario preparar dicho compuesto en el que un grupo funcional esté protegido usando un grupo protector convencional, y después retirar el grupo protector para proporcionar un compuesto de la presente divulgación. Los detalles relativos al uso de grupos protectores de acuerdo con la presente divulgación son conocidos por los expertos en la materia.

Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluyendo, particularmente, en los esquemas y ejemplos ilustrativos que siguen, son bien conocidas por los expertos en la materia. Algunas de las abreviaturas usadas son como sigue:

Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y en los Ejemplos se definen como sigue: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida sódica; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio y aluminio; "BOC" para terc-butoxicarbonilo; "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" para temperatura ambiente o tiempo de retención (según lo dicte el contexto); "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminatetraacético; "Et₂O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para 1-hidroxibenzotriazol hidrato; "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para CF₃(CF₂)₃SO₂-; "TMOF" para ortoformiato de trimetilo; MTBE para metil terc-butil éter; "EtOH" para etanol; "DCM" para diclorometano; y "TsOH" para ácido p-toluenosulfónico.

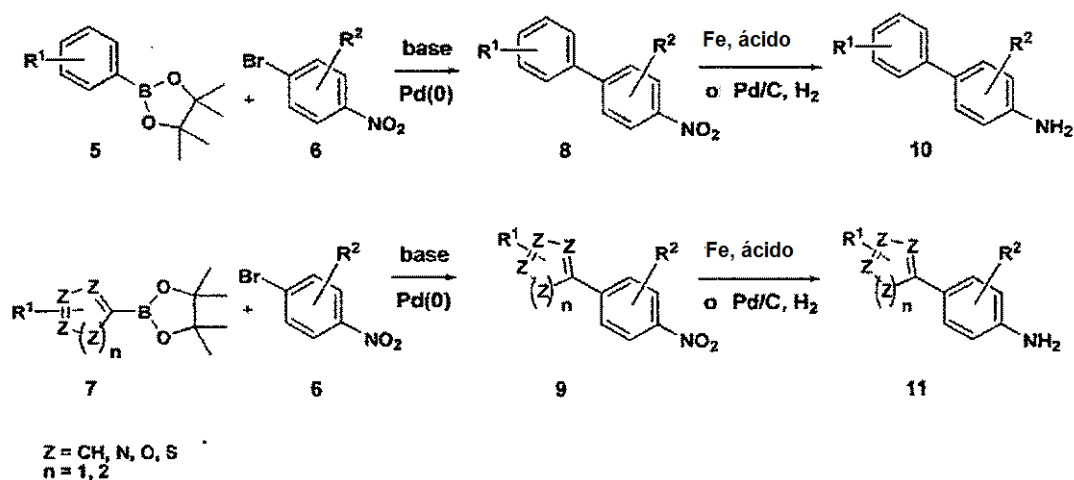
Los ejemplos de procedimientos útiles para la producción de compuestos de la presente divulgación se ilustran en los esquemas 1-13. Los Esquemas 1-3 resumen diferentes rutas para la síntesis de fragmentos de anilina sustituidos usados en la preparación de los compuestos del título. Como se ilustra en el Esquema 1, puede añadirse una diversidad de heterociclos sustituidos 1, incluyendo, pero sin limitación, 1H-imidazol, 4-metil-1H-imidazol, 4-cloro-1H-imidazol, 4-(difluorometil)-1H-imidazol, a cloro- o fluoronitroarenos sustituidos 2, incluyendo, pero sin limitación, 2-cloro-4-nitroanisol, en condiciones básicas para proporcionar los nitroarenos sustituidos con heteroarilo 3. La reducción de los compuestos 3 usando reactivos que incluyen hierro en un medio ácido o hidrogenación catalítica, empleando catalizadores tales como paladio sobre carbono u otros catalizadores conocidos por un experto en la materia, proporciona las anilinas sustituidas 4. Aunque el Esquema 1 ilustra la preparación de 4-(1H-imidazol-1-il)anilinas 4, debe reconocerse por un experto en la materia que este procedimiento es ampliamente aplicable a la síntesis de otras 4-heteroarilanilinas, incluyendo, pero sin limitación, 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilinas y 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilinas sustituidas de forma diversa. Además, las nitropiridinas sustituidas pueden usarse en lugar de los nitroarenos de fórmula 2 para proporcionar en última instancia piridinas amino-sustituidas.

Esquema 1

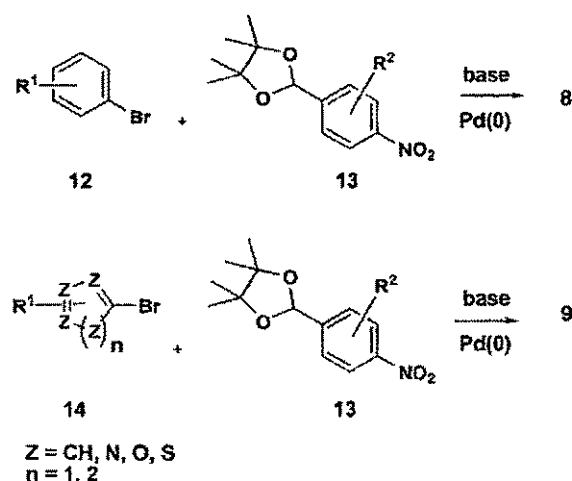


Otros procedimientos para crear anilinas sustituidas constan del acoplamiento catalizado con paladio de haluros de arilo o haluros de heteroarilo con ácidos borónicos (la reacción de acoplamiento de Suzuki). Como se muestra en el Esquema 2, las biaril anilinas 10 y 11, y sus precursores de nitro 8 y 9, pueden crearse por el acoplamiento de unos ésteres aril o heteroaril borónicos 5 y 7, respectivamente, con los haluros de arilo sustituidos 6, incluyendo 1-bromo-2-metoxi-4-nitrobenceno. Como alternativa, los compañeros de acoplamiento pueden invertirse como se muestra en el Esquema 3, en el que el acoplamiento de un haluro de arilo 12 o haluro de heteroarilo 14 con el éster borónico del nitro areno 13 crea los nitro arenos sustituidos 8 y 9, respectivamente.

Esquema 2



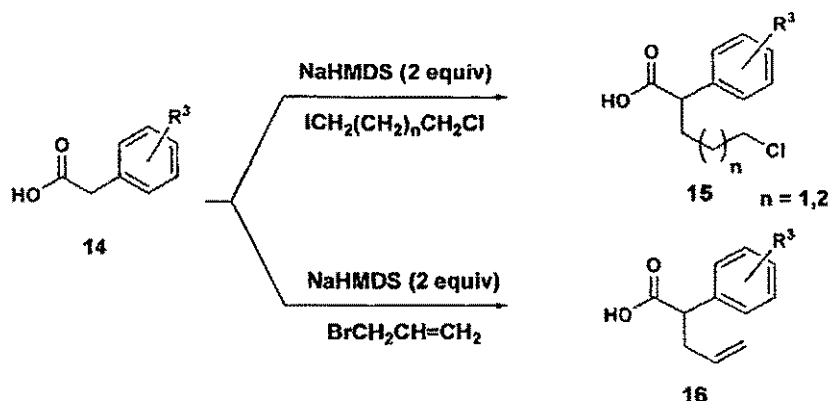
Esquema 3



Estos esquemas de reacción generales pretenden ser ilustraciones de un proceso de reacción general que es muy tolerante de una diversidad de grupos funcionales, y estos procesos no están limitados por las estructuras específicas mostradas en los Esquemas 2 y 3. Los expertos en la materia también reconocerán que procedimientos similares, incluyendo el acoplamiento de Stille de haluros de arilo o heteroarilo y aril o heteroaril estannanos, también son excelentes procedimientos para preparar las anilinas necesarias o sus precursores de nitro.

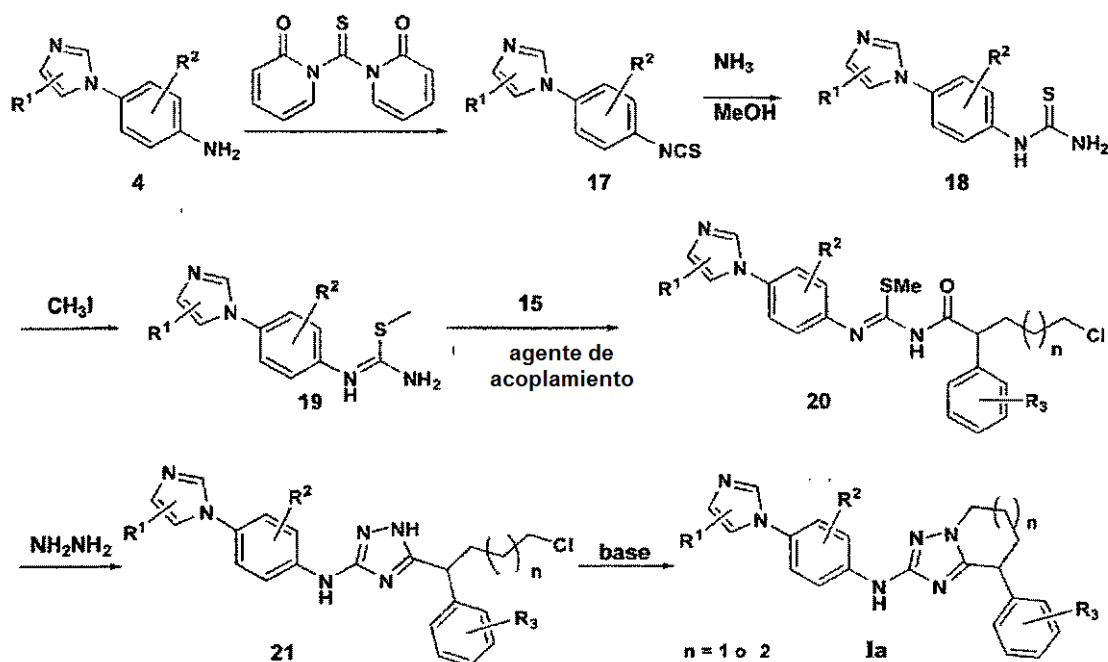
Los ácidos carboxílicos funcionalizados requeridos para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse usando procedimientos bibliográficos convencionales para los expertos en la materia. En una variación, los ácidos fenilacéticos 14 fácilmente disponibles pueden mono-alkilarse en condiciones básicas con cloroyodoalcanos para proporcionar los ácidos funcionalizados 15 (Esquema 4). Los ácidos carboxílicos alqueno-sustituidos 16 pueden prepararse a partir de los ácidos fenilacéticos 14 después de la alquilación con haluros de arilo, tales como bromuro de alilo. De una manera similar, pueden obtenerse ácidos heteroarilacéticos y ácidos alcanoicos funcionalizados por alquilación de ácidos heteroarilacéticos o ácidos alcanoicos, con 1-yodo-4-clorobutano, 1-yodo-3-cloropropano o bromuro de alilo.

Esquema 4



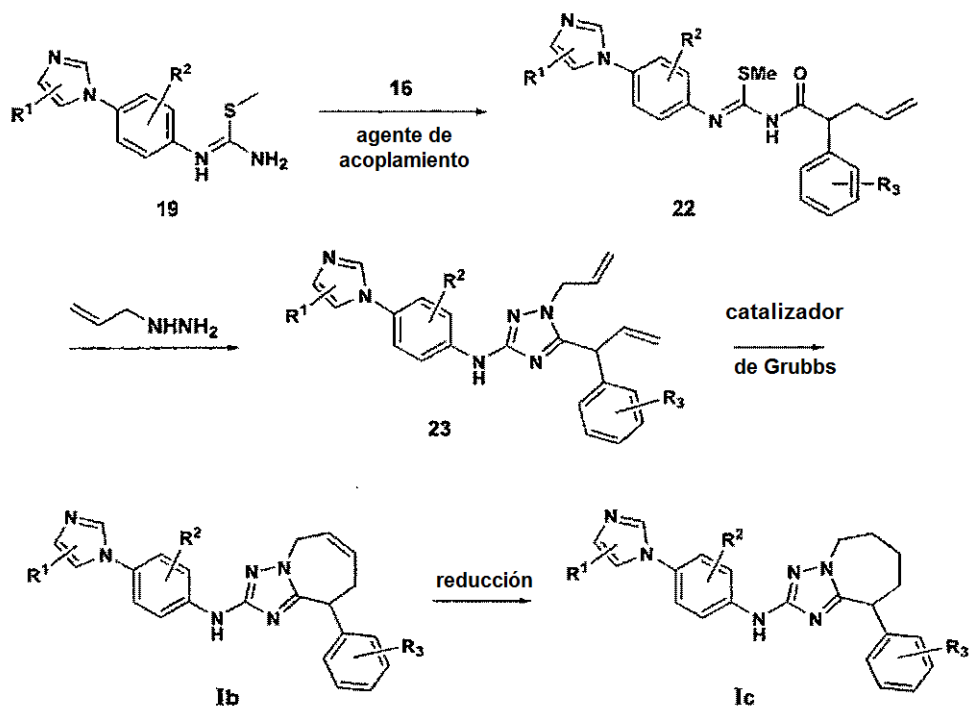
Las anilinas sustituidas y ácidos carboxílicos funcionalizados pueden acoplarse y transformarse adicionalmente en compuestos bicíclicos de fórmula (I) de varias formas conocidas por los expertos en la materia. El Esquema 5 muestra uno de estos procedimientos, en el que el tratamiento de las anilinas 4 con 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona produce los isotiocyanatos 17. La reacción de los isotiocyanatos con amoníaco metanólico proporciona después las tioureas 18 correspondientes. La alquilación de la tiourea 18 con yoduro de metilo proporciona después las metil isotioureas 19. Los intermediarios 19 se acoplan, usando procedimientos convencionales, con ácidos carboxílicos funcionalizados, tales como los ácidos 15, para proporcionar las aciltioureas 20. El tratamiento de los intermediarios 20 con hidrazina proporciona triazoles de fórmula 21. Los triazoles 21 experimentan alquilación intramolecular catalizada con base usando diisopropiletilamina y yoduro sódico en un disolvente tal como acetona o usando una base inorgánica, tal como carbonato potásico o de cesio, y yoduro potásico en DMF para proporcionar los triazoles bicíclicos de fórmula Ia. Debe apreciarse que pueden usarse otras anilinas, tales como, pero sin limitación, las de fórmulas 10 y 11, para preparar análogos adicionales de fórmula (I) usando una variación de este mismo procedimiento de reacción indicado en el Esquema 5.

Esquema 5



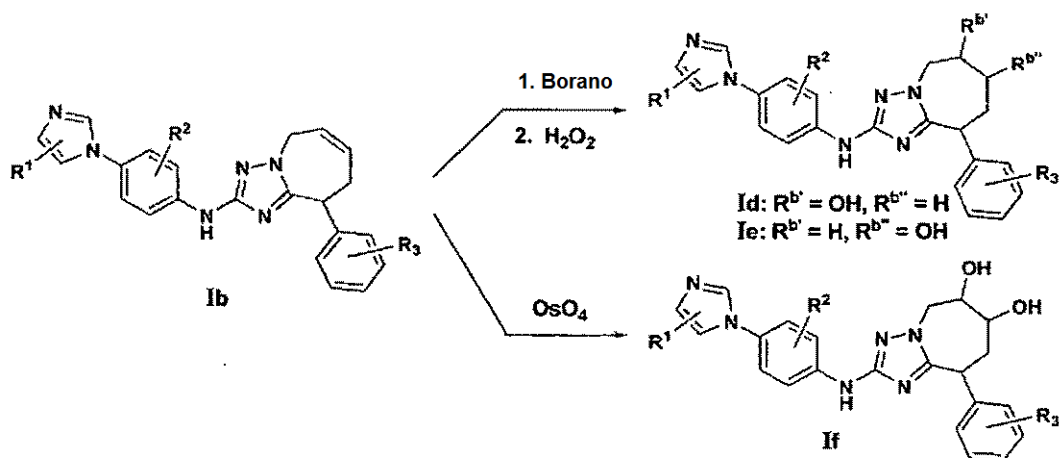
Un segundo enfoque para la formación de compuestos bicíclicos que contienen triazol de fórmula (I) se representa en el Esquema 6. El acoplamiento convencional de ácidos carboxílicos que tienen alqueno de la fórmula 16 con tioureas 19 proporciona aciltioureas que tienen alilo 22. Las alquénil hidrazinas sustituidas, incluyendo alilhidrazina, reaccionan con las aciltioureas 22 para formar los N-aliltriazales 23. La metátesis de cierre de anillo, usando el catalizador de segunda generación de Hoyveda-Grubbs o cualquier otra catalizador relacionado útil para dichas transformaciones, proporciona los triazoles bicíclicos insaturados de fórmula Ib.

Esquema 6



El doble enlace resultante en los compuestos Ib puede funcionalizarse después adicionalmente, si se desea, por procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Como ejemplo, los análogos saturados correspondientes Ic pueden producirse por reducción de los alquenos Ib usando procedimientos bien consolidados tales como paladio (0) sobre carbono activado en una atmósfera de gas hidrógeno (Esquema 6). Como alternativa, la reacción de los compuestos Ib con otros reactivos tales como borano o 9-BBN seguido de oxidación con peróxido de hidrógeno proporciona los alcoholes Id y le (Esquema 7). Como alternativa, la reacción del alqueno Ib con OsO_4 catalítico en condiciones convencionales produce los dioles de la fórmula If. Debe apreciarse por un experto en la materia que los grupos hidroxilo de Id-f pueden convertirse en sus análogos de flúor correspondientes usando procedimientos y reactivos bien consolidados, tales como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). Además, los grupos hidroxilo de Id y/o le pueden oxidarse para proporcionar los derivados de cetona correspondientes, que a su vez pueden someterse a procedimientos de alquilación reductora convencionales para proporcionar análogos que tienen amina de fórmula (I).

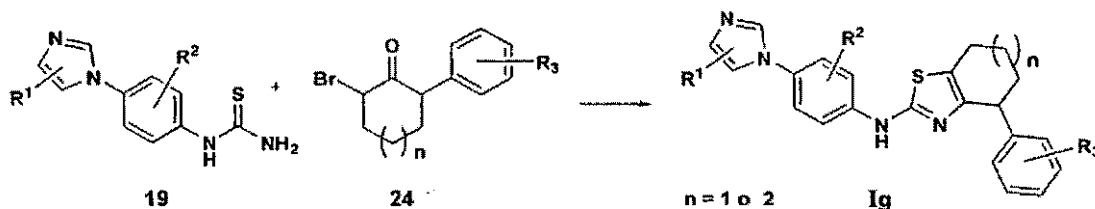
Esquema 7



Las tioureas de fórmula 19 pueden utilizarse como componentes en la reacción de Hantzsch con α -halo cetonas cíclicas 24 para proporcionar, en una etapa sintética, tiazoles bíclicos de fórmula Ig (Esquema 8). Este procedimiento es útil para preparar compuestos bíclicos de 6 y 7 miembros, y es tolerante de la funcionalidad adicional en los anillos. Las α -halo cetonas precursoras 24 pueden prepararse fácilmente por varios procedimientos

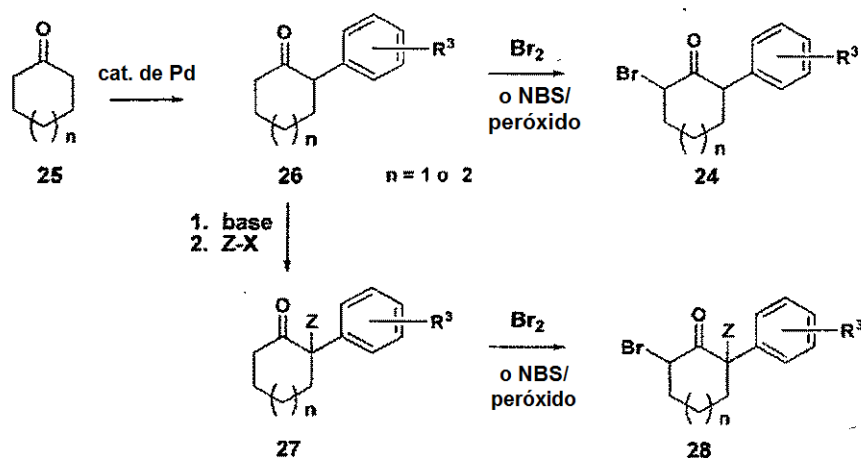
conocidos por un experto en la materia.

Esquema 8



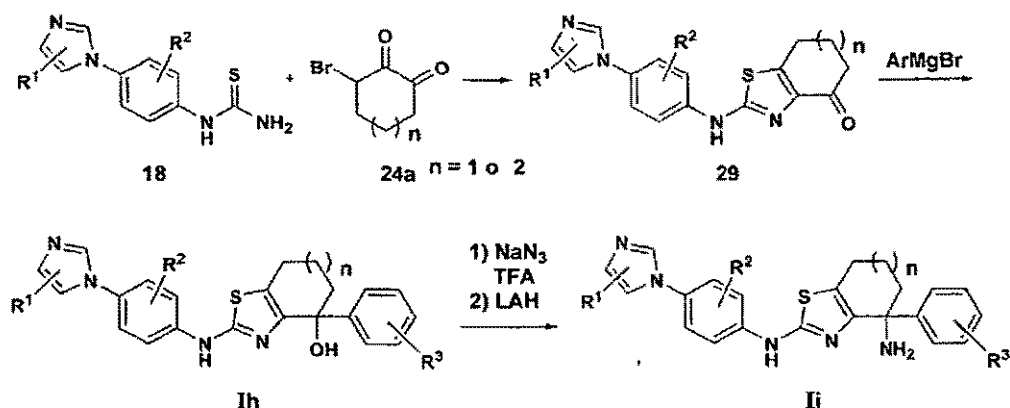
La α -arilación catalizada con paladio de las cetonas 25 con haluros de arilo es un procedimiento útil y conveniente para la preparación de α -aril cetonas 26 (Fox, J. M. y col., Journal of the American Chemical Society 2000, 122, 1360-1370) (Esquema 9). La bromación de las α -aril cetonas 26 usando N-bromosuccinimida y peróxido de benzoílo o usando bromo en disolventes halogenados produce las α -halo cetonas requeridas 24. Puede instalarse una sustitución adicional en los intermedios 26 por alquilación sucesiva. En este caso, la posición del sustituyente introducido por la segunda alquilación puede controlarse usando principios conocidos por los expertos en la materia. Por lo tanto, la alquilación del anión de las estructuras 26 bajo control termodinámico instalará el segundo sustituyente "Z" en la posición más sustituida, para dar las estructuras 27, que pueden halogenarse usando las condiciones descritas previamente para proporcionar los intermedios 28. La elaboración de las cetonas sustituidas 28 en compuestos de fórmula (I) puede realizarse por analogía directa con la preparación de los análogos del esquema 8, usando α -halo cetonas 28 en lugar de cetonas 24. Debe apreciarse que las α -aril cetonas 24 y 28 son propensas a la descomposición durante la purificación y el almacenamiento; sin embargo, los productos de reacción en bruto son adecuados para su uso inmediato en la reacción de Hantzsch.

Esquema 9



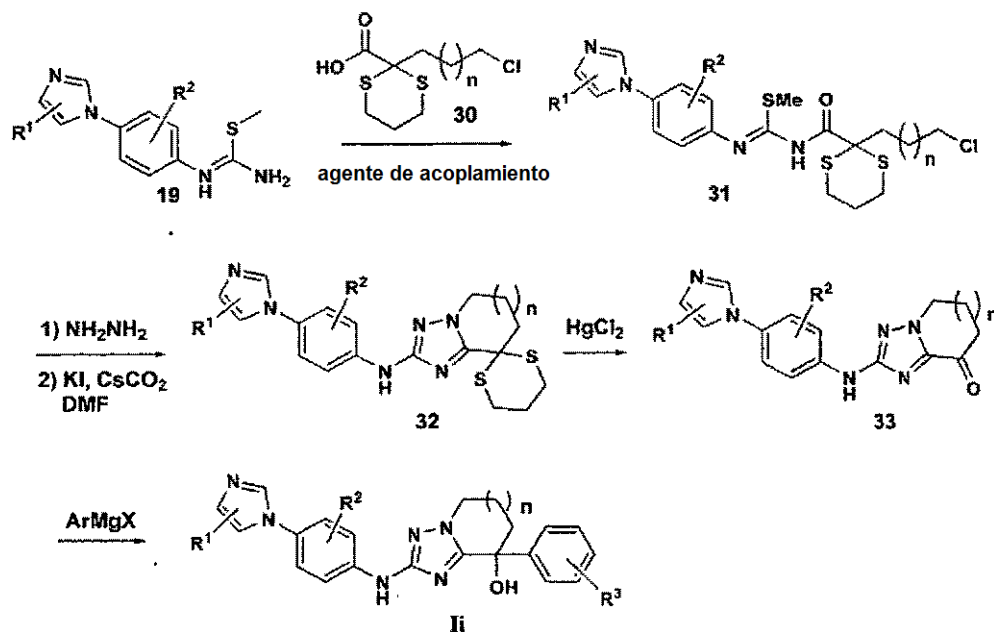
Otros compuestos de fórmula (I) pueden prepararse usando los procedimientos generales que se muestran en el Esquema 10. La condensación de las tioureas 18 con bromodicetona 24a proporciona las tiazol cetonas 29. La adición de Grignard con haluros de aril- o alquil-magnesio proporciona los alcoholes terciarios 1h. La azidación con azida sódica/ácido trifluoroacético produce las azidas, que pueden reducirse usando hidruro de litio y aluminio para dar las aminas correspondientes de fórmula II. La amina puede funcionalizarse adicionalmente usando acilación, alquilación reductora u otras técnicas conocidas por los expertos en la materia.

Esquema 10

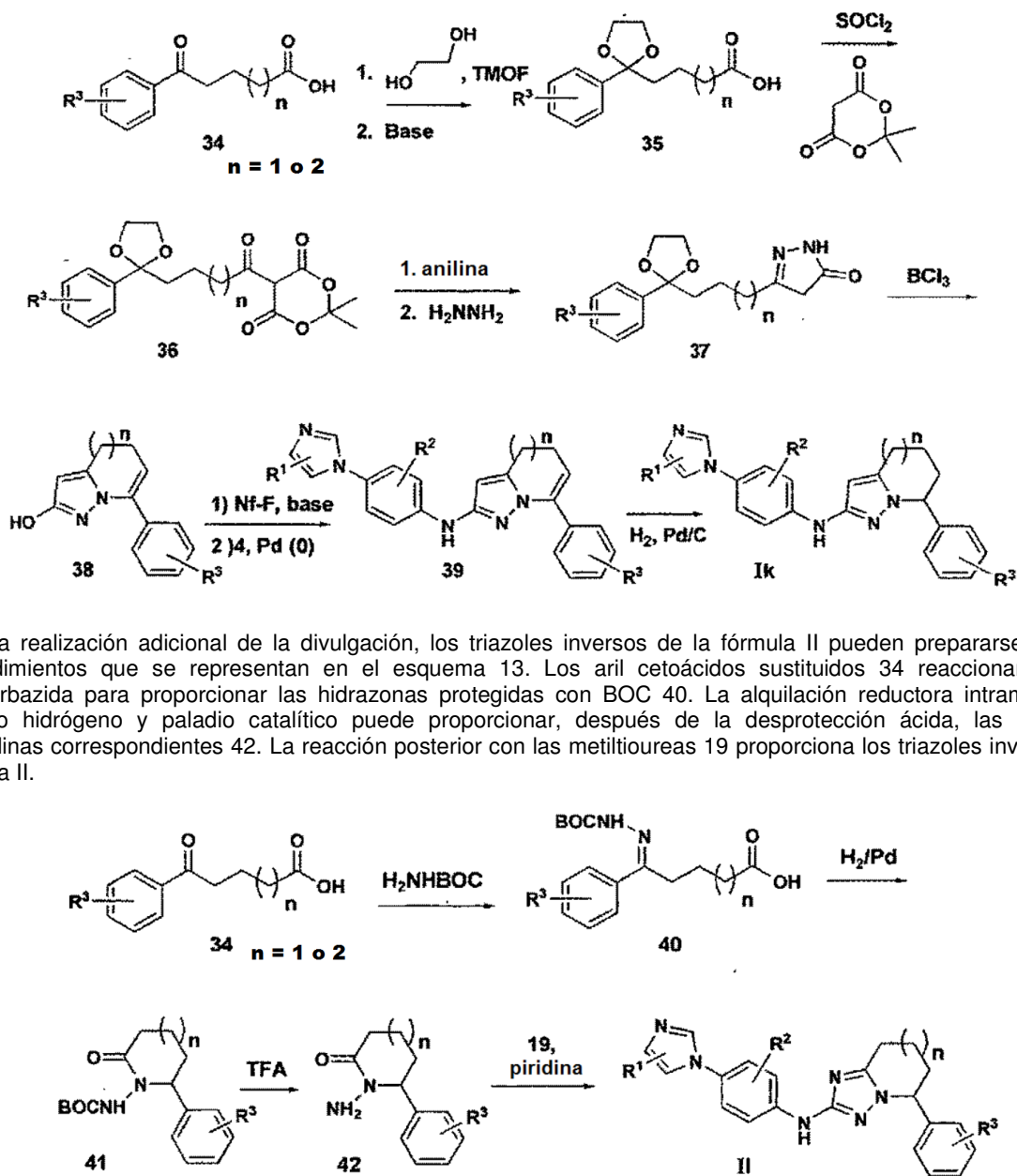


En otra realización de la divulgación, pueden prepararse derivados de alcoholes terciarios y de aminas que pertenecen a la estructura de triazol bicíclico usando los procedimientos indicados en el Esquema 11. El acoplamiento de las metil tioureas 19 con alfa-cetoácidos adecuadamente protegidos, tales como ditianos 30, proporciona las N-aciltioureas 31. La formación de triazol y la alquilación intramolecular proporcionan los triazoles protegidos con ditiano de fórmula 32. La escisión del ditiano revela los cetotriazoles correspondientes 33. La adición de Grignard con haluros de aril- o alquilmagnesio proporciona los alcoholes terciarios Ij. La preparación de las aminas terciarias correspondientes a partir de Ij debe proceder de forma análoga a los procedimientos indicados previamente en el Esquema 10.

Esquema 11



Los pirazoles bicíclicos de fórmula Ik pueden prepararse como se muestra en el esquema 12. La cetalización y la saponificación de los aril cetoácidos de fórmula 34 proporciona los intermedios protegidos con dioxolano 35. La conversión en los cloruros de ácido y la reacción con el anión de ácidos de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona proporciona los intermedios de fórmula 36. Los compuestos resultantes 37 pueden hacerse reaccionar con anilina para proporcionar las beta-ceto amidas correspondientes, que después del tratamiento con hidrazina dan como resultado la formación de las pirazonas 37. Después, el cierre del anillo mediado por tricloruro de boro produce los biciclos 38. Las anilinas 4 pueden acoplarse en condiciones mediadas por metales con derivados adecuadamente activados de núcleo 38, tales como el triflato, nonaflato o haluro, para proporcionar los compuestos de fórmula 39. El resto de olefina de los productos 39 puede hidrogenarse para proporcionar análogos de fórmula Ii, o funcionalizarse adicionalmente por métodos conocidos por los expertos en la materia.



En una realización adicional de la divulgación, los triazoles inversos de la fórmula II pueden prepararse por los procedimientos que se representan en el esquema 13. Los aril cetoácidos sustituidos 34 reaccionan con t-butylcarbazida para proporcionar las hidrazonas protegidas con BOC 40. La alquilación reductora intramolecular usando hidrógeno y paladio catalítico puede proporcionar, después de la desprotección ácida, las 1-amino-piperidinas correspondientes 42. La reacción posterior con las metiltiureas 19 proporciona los triazoles inversos de fórmula II.

"HPLC" es una abreviatura usada en el presente documento para cromatografía líquida a alta presión. "CL-EM" se refiere a cromatografía líquida a alta presión realizada de acuerdo con la definición de HPLC con un detector de espectrometría de masas. Condiciones de disolventes de HPLC: Cuando se describen como realizadas en "condiciones convencionales", las muestras se disolvieron en metanol (1 mg/ml) y se realizaron usando un programa gradiente con un caudal de disolvente de 1,0 ml/min. HPLC preparativa de fase inversa: Cuando se describen como realizadas en "condiciones convencionales", las muestras (aprox. 20 mg) se disolvieron en metanol (10 mg/ml) y se purificaron en una columna Waters-Atlantis S5 de 30 mm x 100 mm usando un gradiente de elución de 10 minutos de 0 % a 100 % de tampón B en tampón A (tampón A = MeOH al 10 %/agua al 90 %/TFA al 0,1 % y tampón B = MeOH al 90 %/agua al 10 %/TFA al 0,1 %) a 40 ml/minuto.

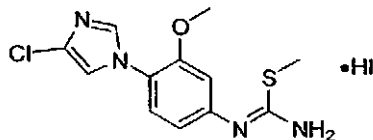
Los espectros de RMN de protones se obtuvieron en un espectrómetro Bruker 400 o 500. Los datos se refirieron al disolvente de bloqueo.

Los ejemplos proporcionados pretenden ayudar a entender mejor la presente divulgación. Los materiales particulares, especies y condiciones usadas, pretenden ilustrar adicionalmente las realizaciones específicas de la invención y no limitar el alcanza razonable de la misma.

Síntesis de intermediarios

Preparación A

Yodhidrato de N'-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidotioato de metilo



Etapa A (1): Una mezcla de 4-cloro-1H-imidazol (5,0 g, 48,8 mmol), 1-cloro-2-metoxi-4-nitrobenceno (9,15 g, 48,8 mmol) y escamas de hidróxido potásico (2,74 g, 48,8 mmol) en DMSO anhidro (50 ml) se calentó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se vertió en 800 ml de agua con agitación vigorosa. El precipitado de color amarillo-naranja resultante se recogió por filtración al vacío usando un embudo de vidrio sinterizado grueso. El sólido húmedo en bruto se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 1 l. Al matraz se le añadió etanol absoluto (250 ml) y la suspensión resultante se calentó hasta que se disolvieron todos los sólidos. La solución transparente se enfrió a ta y el producto deseado cristalizó lentamente. Después de 2 h, el sólido cristalino se recogió por filtración al vacío y se aclaró con 100 ml de etanol recién preparado. El sólido se secó a alto vacío, para dar 4-cloro-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol (5,2 g, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 254,0. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,94 - 8,01 (m, 2 H) 7,76 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,21 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 4,02 (s, 3 H).

Etapa A (2): Se añadió polvo de hierro-malla 325 (4,6 g, 82 mmol) a un matraz de fondo redondo de 500 ml cargado con una mezcla de 4-cloro-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol (5,2 g, 20,5 mmol), etanol absoluto (100 ml) y ácido acético glacial (50 ml). Se acopló al matraz un condensador de reflujo refrigerado con agua y la mezcla heterogénea se calentó a 100 °C con agitación vigorosa durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se añadió a una solución enfriada y agitada de NaOH 3 M (291 ml). La mezcla resultante se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, para dar 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (4,57 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido. CL-EM (M+H)⁺ 224,0. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,47 (d, J = 1,22 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 1,53 Hz, 1H) 6,32 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 6,29 (dd, J = 8,24, 2,44 Hz, 1H) 3,88 (s a, 2 H) 3,78 (s, 3 H).

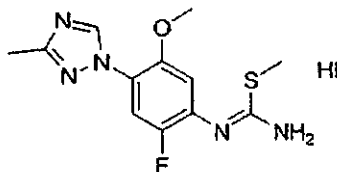
Etapa A (3): Se añadió diclorometano (125 ml) a un matraz cargado con 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (4,55 g, 20,3 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (4,72 g, 20,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a ta. La mezcla de reacción en bruto se concentró y los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice, para dar 4-cloro-1-(4-isotiocianato-2-metoxi-fenil)-1H-imidazol (4,28 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 266,0. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,60 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,24 (d; J = 8,24 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 6,93 (dd, J = 8,24, 2,14 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H).

Etapa A (4): Se añadió amoniaco metanólico (1,0 M, 100 ml, 100 mmol) a un matraz cargado con 4-cloro-1-(4-isotiocianato-2-metoxi-fenil)-1H-imidazol (4,27 g, 16,1 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de que se completara la adición, la suspensión resultante se agitó durante 10 min y después se dejó calentar a ta. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El sólido se suspendió en etanol (200 ml) y se agitó durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó a alto vacío durante 24 h, para dar 1-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil) tiourea (3,85 g, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 283,0.

Etapa A (5): Se añadió yodometano (0,890 ml, 14,3 mmol) a una solución de 1-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)tiourea (3,85 g, 13,6 mmol) en etanol absoluto (100 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró al vacío. Los volátiles residuales se retiraron al vacío, para dar 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (6,32 g, rendimiento del 109 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 297,1. RMN de ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,86 (d, J = 1,22 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 7,40 (d, J = 1,22 Hz, 1H) 7,28 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J = 8,39, 2,29 Hz, 1H) 3,94 (s, 3 H) 2,76 (s, 3 H).

Preparación B

Yodhidrato de N'-2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo



Etapa B (1): Una mezcla de 3-metil-1H-1,2,4-triazol (2,20 g, 26,4 mmol), 1,5-difluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno (5,00 g, 26,4 mmol) y carbonato potásico (3,65 g, 26,4 mmol) en DMSO anhidro (50 ml) se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se vertió en una solución de 500 ml de agua/10 ml de salmuera. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/hexano), para dar 1-(5-fluoro-2-metoxi-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (1,24 g, rendimiento del 18 %). CL-EM (M+H)⁺ = 253,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,95 (s, 1 H) 8,00 (d, J = 11,60 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 6,10 Hz, 1 H) 4,09 (s, 3 H) 2,50 (s, 3 H).

Etapa B (2): Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,523 g, 4,92 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada (baño de hielo-agua) de 1-(5-fluoro-2-metoxi-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (1,24 g, 4,92 mmol) disuelto en metanol (100 ml). El matraz se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se dejó en agitación durante 18 h en la atmósfera de hidrógeno. El recipiente se purgó posteriormente con gas nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y el lecho se aclararon con metanol recién preparado. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se secó a alto vacío durante una noche, para dar 2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (1,05 g, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color gris. CL-EM (M+H)⁺ 223,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,46 (s, 1 H) 7,39 (d, J = 11,29 Hz, 1 H) 6,44 (d, J = 7,63 Hz, 1 H) 3,89 (s, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 2,47 (s, 3 H).

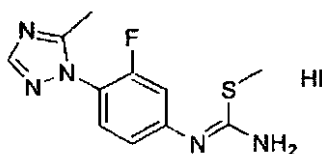
Etapa B (3): Se añadió diclorometano (125 ml) a un matraz cargado con 2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (1,07 g, 4,82 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (1,12 g, 4,82 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5 %/cloroformo, gradiente lineal durante 36 min, flujo 25 ml/min), para dar 1-(5-fluoro-4-isotiocianato-2-metoxifenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (950 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (M+H)⁺ 265,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,74 (s, 1 H) 7,75 (d, J = 10,07 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 6,41 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H).

Etapa B (4): Se añadió amoniaco metanólico (1,0 M, 25 ml, 25 mmol) a un matraz cargado con 1-(5-fluoro-4-isotiocianato-2-metoxifenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (870 mg, 3,29 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de que se completara la adición, la suspensión resultante se agitó durante 10 min y después se dejó calentar a ta. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El sólido resultante se secó a alto vacío, para dar 1-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)tiourea (930 mg, rendimiento del 100 %). CL-EM (M+H)⁺ 282,1. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 (s, 1 H) 7,88 (d, J = 6,41 Hz, 1 H) 7,57 (d, J = 10,99 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 2,36 (s, 3 H).

Etapa B (5): Se añadió yodometano (0,184 ml, 2,95 mmol) a una solución de 1-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)tiourea (664 mg, 2,36 mmol) en etanol absoluto (100 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró al vacío. Los volátiles residuales se retiraron a alto vacío, para dar 2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (1,05 g, rendimiento del 105 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 296,2. RMN de ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,70 (s, 1 H) 6,57 (d, J = 10,68 Hz, 1 H) 6,12 (d, J = 6,41 Hz, 1 H) 2,74 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 1,17 (s, 3 H).

Preparación C

Yodhidrato de N'-3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo



Etapa C (1): Una mezcla de 3-metil-1H-1,2,4-triazol (15,0 g, 181 mmol), 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (28,7 g, 181

mmol) y bicarbonato sódico (15,2 g, 181 mmol) en DMSO (100 ml) se calentó a 80 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se vertió en agua (800 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (500 ml) y solución de salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-80 %/hexano, gradiente lineal), para dar dos productos regioisoméricos. Las fracciones puras del regioisómero menos polar se combinaron y se concentraron, proporcionando 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (7,2 g, 30,8 mmol, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Las fracciones puras del regioisómero más polar se combinaron y se concentraron, para dar 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol (6,23 g, 28,0 mmol, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Datos para 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol: CL-EM (M+H)⁺ = 223,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,18 - 8,24 (m, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 7,69 - 7,78 (m, 1 H) 2,47-2,53 (m, 3 H).

Datos para 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol: CL-EM (M+H)⁺=223,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,73 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,15 - 8,26 (m, 3 H), 2,53 (s, 3 H).

Etapa C (2): Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (1,5 g, 14,1 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada (baño de hielo-agua) de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol (3,7 g, 17 mmol) disuelto en metanol (200 ml). El matraz se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se dejó en agitación durante 18 h en la atmósfera de hidrógeno. El recipiente se purgó posteriormente con gas nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y el Celite® se aclararon con metanol recién preparado. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se secó a alto vacío, para dar 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (3,14 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color negruzco/gris. CL-EM (M+H)⁺ 193,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,91 (s, 1 H) 7,14 (t, J = 8,55 Hz, 1 H) 6,43 - 6,53 (m, 2 H) 4,04 (s a, 2 H) 2,36 (s, 3 H).

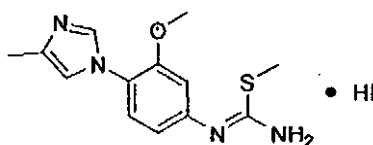
Etapa C (3): Se añadió diclorometano (125 ml) a un matraz cargado con 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (3,14 g, 16,3 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (3,79 g, 16,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar 1-(2-fluoro-4-isotiocianatofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol (3,18 g, 13,6 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺235,0. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,99 (s, 1 H) 7,47 (t, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,13 - 7,22 (m, 2 H) 2,43 (d, J = 1,83 Hz, 3 H).

Etapa C (4): Se añadió amoniaco metanólico (1,0 M, 100 ml, 100 mmol) a un matraz cargado con 1-(2-fluoro-4-isotiocianatofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol (3,18 g, 13,6 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de que se completara la adición, la suspensión resultante se agitó durante 10 min y después se dejó calentar a ta. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El sólido resultante se secó a alto vacío, para dar 1-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil) tiourea (3,21 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺252,1. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,06 (s, 1 H), 7,93 (dd, J = 12,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,54 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1 H), 2,32 (s, 3 H)

Etapa C (5) [79643-051]: Se añadió yodometano (0,835 ml, 13,4 mmol) a una solución de 1-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)tiourea (3,21 g, 12,8 mmol) en etanol absoluto (100 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró al vacío. Los volátiles residuales se retiraron a alto vacío, para dar 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamimidotioato de metilo, yodhidrato (4,82 g, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 266,0. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (s, 1 H), 7,77 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 11,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1 H), 2,72 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H).

Preparación D

Yodhidrato de N'-3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilcarbamimidotioato de metilo



Etapa D (1): Una mezcla de 4-metil-1H-imidazol (18,0 g, 53,5 mmol), 1-cloro-2-metoxi-4-nitrobenceno (10,0 g, 53,5 mmol) e hidróxido potásico (4,5 g, 80,3 mmol) en DMSO (50 ml) se calentó a 110 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se vertió en 1000 ml de agua. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de sílice de 330 g, MeOH al 0-2 %/cloroformo, gradiente lineal durante 72 min, flujo 25 l/min), para dar 1-(2-metoxi-4-

nitrofenil)-4-metil-1H-imidazol (2,56 g, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color amarillo/naranja. CL-EM $(M+H)^+ = 234,1$. RMN de 1H (500 MHz, cloroformo-C) δ ppm 7,97 - 8,00 (m, 1 H) 7,93 - 7,97 (m, 2 H) 7,45 (d, $J = 8,85$ Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H).

Etapa D (2): Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (250 mg) en una atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada (baño de hielo-agua) de 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-4-metil-1H-imidazol (2,56 g, 11,0 mmol) disuelta en metanol (150 ml). El matraz se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se dejó en agitación durante 18 h en la atmósfera de hidrógeno. Se purgó con gas nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y el lecho se aclararon con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se secó a alto vacío durante una noche, para dar 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (2,25 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido ceroso de color negruzco/gris. CL-EM $(M+H)^+ = 204,1$. RMN de 1H (500 MHz, cloroformo-C) δ ppm 7,69 (s, 1 H) 7,01 (d, $J = 8,55$ Hz, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 6,33 (d, $J = 2,14$ Hz, 1 H) 6,30 (d, $J = 8,55$ Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 2,33 (s, 3 H).

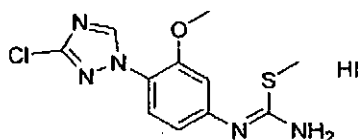
Etapa D (3): Se añadió diclorometano (125 ml) a un matraz cargado con 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (3,14 g, 16,34 mmol) y 1, 1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (3,79 g, 16,34 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-66 %/hexano, gradiente lineal durante 72 min, flujo 25 ml/min), para dar 1-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-4-metil-1H-imidazol (0,798 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM $(M+H)^+ = 246,0$. RMN de 1H (500 MHz, cloroformo-C) δ ppm 7,73 (d, $J = 1,53$ Hz, 1 H) 7,23 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H) 6,86 - 6,94 (m, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H).

Etapa D (4): Se añadió amoníaco metanólico (1,0 M, 100 ml, 100 mmol) a un matraz cargado con 1-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-4-metil-1H-imidazol (500 mg, 2,04 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de que se completara la adición, la suspensión resultante se agitó durante 10 min y después se dejó calentar a ta. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El sólido resultante se secó a alto vacío, para dar 1-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)tiourea (0,529 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM $(M+H)^+ = 263,3$.

Etapa D (5): Se añadió yodometano (0,066 ml, 1,07 mmol) a una solución de 1-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)tiourea (280 mg, 1,07 mmol) en etanol absoluto (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/cloroformo, gradiente lineal durante 72 min, flujo 25 ml/min), para dar yodhidrato de 1-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-4-metil-1H-imidazol (135 mg, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM $(M+H)^+ = 277,2$.

Preparación E

Yodhidrato de N'-4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidotioato de metilo



Etapa E (1): Una mezcla de 3-cloro-1H-1,2,4-triazol (2,76 g, 26,7 mmol), 1-cloro-2-metoxi-4-nitrobenzoceno (5,0 g, 26,7 mmol), escamas de hidróxido potásico (1,496 g, 26,7 mmol) y DMSO (25 ml) se calentó en un recipiente de reacción cerrado herméticamente a 100 °C durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a ta y se añadieron porciones de reacciones de 3-cloro-1H-1,2,4-triazol (1,38 g, 0,5 equiv.) e hidróxido potásico (0,75 g, 0,5 equiv.). El recipiente de reacción se cerró de nuevo herméticamente y se calentó a 110 °C durante 24 h más. La mezcla resultante se dejó enfriar a ta y se vertió en 500 ml de agua. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 %/cloroformo, gradiente lineal durante 144 min, flujo 25 ml/min), para dar 2-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrofenol (0,924 g, 3,84 mmol, rendimiento del 14,4 %). CL-EM $(M+H)^+ = 241,0$. RMN de 1H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 11,97 (s a, 1 H) 9,24 (s, 1 H) 7,90 - 7,95 (m, 1 H) 7,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H) 7,84 (dd, $J = 8,85, 2,44$ Hz, 1 H).

Etapa E (2): Se añadió yodometano (0,860 ml, 13,82 mmol) a una mezcla de 2-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrofenol (1,33 g, 5,53 mmol), hidróxido potásico (0,388 g, 6,91 mmol) y DMSO (25 ml). La mezcla se dejó en agitación a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-1 %/cloroformo, gradiente lineal durante 72 min, flujo 25 ml/min). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron, para dar 3-cloro-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol (0,924 g, 3,63 mmol, rendimiento del 65,6 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM $(M+H)^+ = 255,0$. RMN de 1H (500 MHz,

cloroformo) δ ppm 8,35 (s, 1 H) 7,36 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 6,29 - 6,34 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 2,46 (s, 3 H).

Etapas E (3): Se añadieron agua (8 ml) y dioxano (8 ml) a una mezcla de 3-cloro-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol (0,900 g, 3,53 mmol) y sulfuro sódico (1,379 g, 17,67 mmol) en un vial de 20 ml. El vial se tapó y se calentó a 70-80 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a ta, se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml).

5 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, para dar 4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxianilina (577 mg, 73 %) en forma de un sólido de color pardo. CL-EM (M+H)⁺ 225,1.

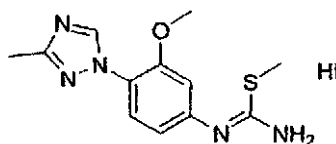
Etapas E (4): Se añadió diclorometano (25 ml) a un matraz cargado con 4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxianilina (0,577 g, 2,57 mmol) y 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona (0,597 g, 2,57 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a ta. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar 3-cloro-1-(4-isotiocianato-2-metoxi-fenil)-1H-1,2,4-triazol (529 mg, 1,983 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 267,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,67 (s, 1 H) 7,79 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 6,98 (dd, J = 8,70, 1,98 Hz, 1 H) 6,91 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 3,97 (s, 3 H).

15 Etapas E (5): Se añadió amoníaco metanólico (1,0 M, 25 ml, 25 mmol) a un matraz cargado con 3-cloro-1-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-4-cloro-1-(4-isotiocianato-2-metoxi-fenil)-1H-imidazol (525 mg, 1,968 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de que se completara la adición, la suspensión resultante se agitó durante 10 min y después se dejó calentar a ta. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, para dar 1-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)tiourea (560 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 284,1.

20 Etapas E (6): Se añadió yodometano (0,164 ml, 2,62 mmol) a una solución de 1-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenilo) (550 mg, 1,938 mmol) en etanol absoluto (25 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró al vacío. Los volátiles residuales se retiraron a alto vacío, para dar N'-4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (865 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 298,1.

Preparación F

Yodhidrato de N'-3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo



30 Etapas F (1): Una mezcla de 3-metil-1H-1,2,4-triazol (5,0 g, 60,2 mmol), 1-cloro-2-metoxi-4-nitrobenceno (11,3 g, 60,2 mmol) y escamas de KOH (3,4 g, 48,1 mmol) en DMSO anhidro (50 ml) se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se vertió en 800 ml de agua con agitación vigorosa. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-2 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (3,7 g, rendimiento del 26 %). CL-EM (M+H)⁺ = 235,2.

40 Etapas F (2): Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (1,2 g) en una atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada (baño de hielo-agua) de 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (3,7 g, 12,7 mmol) disuelta en metanol (250 ml). El matraz se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se dejó en agitación durante 18 h en la atmósfera de hidrógeno. Se purgó con gas nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y el lecho se aclararon con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se secó a alto vacío durante una noche, para dar 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (2,44 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color rojizo. CL-EM (M+H)⁺ 205,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,35 (s, 1 H) 7,36 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 6,29 - 6,34 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 2,46 (s, 3 H).

45 Etapas F (3): Se añadió diclorometano (125 ml) a un matraz cargado con 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (4,00 g, 19,59 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (4,55 g, 19,59 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a ta. La mezcla de reacción en bruto se concentró y los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice con gradiente lineal (EtOAc al 0-5 %/cloroformo), para dar 1-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (3,91 g, 15,88 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 247,0. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,64 (s, 1 H) 7,78 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J = 8,55, 2,14 Hz, 1 H) 6,90 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H).

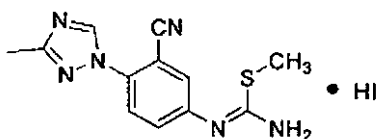
50 Etapas F (4): Se añadió amoníaco metanólico (1,0 M, 100 ml, 100 mmol) a un matraz cargado con 1-(4-isotiocianato-

2-metoxifenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (3,91 g, 15,88 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de que se completara la adición, la suspensión resultante se agitó durante 10 min y después se dejó calentar a ta. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, para dar 1-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)tiourea (4,18 g, 13,81 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 264,0,

Etapa F (5): Se añadió yodometano (1,04 ml, 16,67 mmol) a una solución de 1-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)tiourea (4,18 g, 15,87 mmol) en etanol absoluto (100 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró al vacío. Los volátiles residuales se retiraron a alto vacío, para dar 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbarnimidotioato de metilo, yodhidrato (6,52 g, 16,09 mmol, rendimiento del 101 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 278,1.

Preparación G

Yodhidrato de N'-3-ciano-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbarnimidotioato de metilo



Etapa G (1): Una mezcla de 3-metil-1H-1,2,4-triazol (6,83 g, 82 mmol), 2-cloro-5-nitrobenzonitrilo (15 g, 82 mmol) y carbonato potásico (34,1 g, 246 mmol) en acetonitrilo anhidro (200 ml) se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción de color pardo oscuro se dejó enfriar a ta y se vertió en agua (500 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40-100 %/hexano, gradiente lineal), para dar 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrobenzonitrilo (10,9 g, rendimiento del 58 %). CL-EM (M+H)⁺ = 230,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-D) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 8,10 (d, J = 9,16 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J = 9,16, 2,44 Hz, 1 H) 8,68 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 8,93 (s, 1 H).

Etapa G (2): Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (5,06 g) en una atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada (baño de hielo-agua) de 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrobenzonitrilo (10,9 g, 47,6 mmol) disuelto en metanol (100 ml). El matraz se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se dejó en agitación durante 16 h en la atmósfera de hidrógeno. Se purgó con gas nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y el lecho se aclararon con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se secó a alto vacío durante una noche, para dar 5-amino-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (6,59 g, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color pardo. CL-EM (M+H)⁺ 200,0. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,29 - 2,37 (m, 3 H) 5,99 (s, 2 H) 6,94 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,69 - 8,81 (m, 1 H).

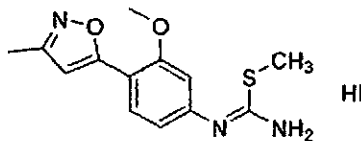
Etapa G (3): Se añadió diclorometano (100 ml) a un matraz cargado con 5-amino-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (6,59 g, 33,1 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (7,68 g, 33,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a ta. La mezcla de reacción en bruto se concentró y los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente lineal (EtOAc al 0-5 %/cloroformo), para dar 5-isotiocianato-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (5,19 g, 15,88 mmol, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (M+H)⁺ 242,0,

Etapa G (4): Se añadió amoniaco metanólico (1,0 M, 100 ml, 100 mmol) a un matraz cargado con 1-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (5,19 g, 21,5 mmol). Después de agitar a ta durante 24 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, para dar 1-(3-ciano-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)tiourea (5,56 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 7,74 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J = 8,85, 2,14 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H).

Etapa G (5): Se añadió yodometano (1,48 ml, 23,7 mmol) a una solución de 1-(3-ciano-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)tiourea (5,56 g, 21,5 mmol) en etanol absoluto (200 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró al vacío. Los volátiles residuales se retiraron a alto vacío, para dar 8,25 g (rendimiento del 96 %) del compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ 273,1.

Preparación H

Yodhidrato de N'-3-metoxi-4-(3-metilisoxazol-5-il)fenilcarbamidotioato de metilo



Etapa H (1): Se añadieron 3-metil-5-(tributylestannil)isoxazol (2,4 g, 6,4 mmol, H. Yamanaka y col., Tetrahedron, 1991, 47, 5111) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (45 mg, 0,0643 mmol) a una solución desgasificada de 1-bromo-2-metoxi-4-nitrobenceno (1,26 g, 5,5 mmol) en dioxano (25 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo (temperatura del baño de aceite 105 °C) durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice, para dar 5-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-metilisoxazol (600 mg, rendimiento del 40 %).

Etapa H (2): Se añadió en porciones 5-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-metilisoxazol (750 mg, 3,2 mmol) (se observó exotermia) a una mezcla agitada de cloruro de estaño (II) (3,0 g), ácido clorhídrico concentrado (3,0 ml), metanol (3,8 ml) y THF (15 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con MTBE. La fase acuosa se basificó con una solución al 10 % de NaOH a pH 13. La solución básica se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, para dar 3-metoxi-4-(3-metilisoxazol-5-il)anilina (550 mg, rendimiento del 84 %).

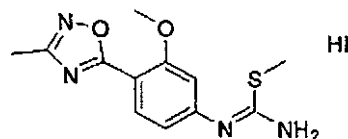
Etapa H (3): Se añadió diclorometano (20 ml) a un matraz cargado con 3-metoxi-4-(3-metilisoxazol-5-il)anilina (500 mg, 2,448 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (569 mg, 2,448 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a ta. La mezcla de reacción en bruto se concentró y los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente lineal (EtOAc al 20-50 %/hexano), para dar 5-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-3-metil-isoxazol (0,510 g, rendimiento del 84 %). CL-EM (M+H)⁺ 247,2. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,86 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 6,99 (dd, J = 8,44, 1,89 Hz, 1 H) 6,73 (s, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H).

Etapa H (4): Se añadió amoniaco metanólico (1,3 ml, 9,28 mmol) a un matraz cargado con 5-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-3-metilisoxazol (508 mg, 2,063 mmol) en MeOH (4,6 ml). Después de agitar a ta durante 24 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, para dar 1-(3-metoxi-4-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)tiourea (540 mg, 2,051 mmol, rendimiento del 99 %). CL-EM (M+H)⁺ 264,2. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,82 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,49 - 7,54 (m, 1 H) 6,99 (dd, J = 8,56, 2,01 Hz, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H).

Etapa H (5): Se añadió yodometano (128 ml, 2,05 mmol) a una solución de 1-(3-metoxi-4-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)tiourea (540 mg, 2,051 mmol) en etanol absoluto (15 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 24 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró al vacío. Los volátiles residuales se retiraron a alto vacío, para dar 831 mg (rendimiento del 100 %) del compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ 278,3. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,99 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,06 (dd, J = 8,31, 2,01 Hz, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 4,01 (s, 3 H) 2,74 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H).

Preparación I

Yodhidrato de N'-3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilcarbamidotioato de metilo



Etapa I (1): Se añadió diclorometano (50 ml) a un matraz cargado con 3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)anilina (1,2 g, 5,85 mmol, N. Smith y col., Publicación PCT WO 2003/077918) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (1,36 g, 5,85 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a ta. La mezcla de reacción en bruto se concentró y los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente lineal (EtOAc al 20-50 %/hexano), para dar 5-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (1,28 g, 5,18 mmol, rendimiento del 89 %). CL-EM (M+H)⁺ 248,2,

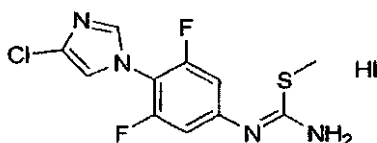
Etapa I (2): Se añadió amoniaco metanólico (3,33 ml, 23,3 mmol) a un matraz cargado con 5-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (1,28 g, 5,18 mmol) en MeOH (12 ml). Después de agitar a ta durante 24 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, para dar 1-(3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-

il)fenil)tiourea (1,368 g, 5,18 mmol, rendimiento del 100 %). CL-EM (M+H)⁺ 265,2. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,94 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 7,06 (dd, *J* = 8,31, 2,01 Hz, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H).

5 Etapa I (3): Se añadió yodometano (0,170 ml, 2,72 mmol) a una solución de 1-(3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)tiourea (0,72 g, 2,72 mmol) en etanol absoluto (20 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 24 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró al vacío. Los volátiles residuales se retiraron a alto vacío, para dar 1,11 g (rendimiento del 100 %) del compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ 279,2.

Preparación J

Yodhidrato de N'-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3,5-difluorofenilcarbamidotioato de metilo



10 Etapa J (1): Una mezcla de 4-cloro-1H-imidazol (1,18 g, 11,5 mmol), 1,2,3-trifluoro-5-nitrobenzoceno (1,7 g, 9,60 mmol) y carbonato potásico (1,86 g, 13,4 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/hexano), para dar 4-cloro-1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-1H-imidazol (2,0 g, rendimiento del 80 %). CL-EM (M+H)⁺ = 260,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,03 - 8,10 (m, 2 H) 7,71 (c, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,19 (c, *J* = 1,93 Hz, 1 H).

20 Etapa J (2): Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,500 g) en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 4-cloro-1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-1H-imidazol (1,9 g, 7,32 mmol) en EtOH (30 ml). El matraz se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se dejó en agitación durante 1,5 h en la atmósfera de hidrógeno. Se purgó con gas nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y el lecho se aclararon con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se secó a alto vacío durante una noche, para dar una mezcla 1:1 de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3,5-difluoroanilina y 3,5-difluoro-4-(1H-imidazol-1-il)anilina (1,67 g, rendimiento del ~99 %). CL-EM (M+H)⁺ 230,1 y 196,2.

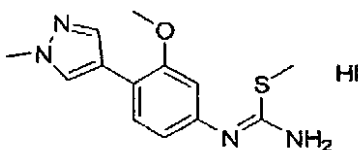
30 Etapa J (3): Se añadió diclorometano (15 ml) a un matraz cargado con una mezcla 1:1 de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3,5-difluoroanilina/3,5-difluoro-4-(1 H-imidazol-1-il)anilina (1,0 g, 4,36 mmol) y 1, 1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (1,012 g, 4,36 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de reacción en bruto se concentró y los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 60 %/hexanos), para dar 4-cloro-1-(2,6-difluoro-4-isotiocianatofenil)-1H-imidazol (195 mg, 0,718 mmol, rendimiento del 17 %). CL-EM (M+H)⁺ 272,0. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,57 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,07 (d, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 6,94 - 7,04 (m, 2 H).

35 Etapa J (4): Se añadió amoníaco metanólico (2,0 M, 5 ml, 10 mmol) a un matraz cargado con 4-cloro-1-(2,6-difluoro-4-isotiocianatofenil)-1H-imidazol (195 mg, 0,718 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, para dar 1-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3,5-difluorofenil)tiourea (207 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 289,2

40 Etapa J (5): Se añadió yodometano (0,047 ml, 0,753 mmol) a una solución de 1-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3,5-difluorofenil)tiourea (207 mg, 0,717 mmol) en etanol absoluto (4 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró al vacío. Los volátiles residuales se retiraron a alto vacío, para dar yodhidrato de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3,5-difluorofenilcarbamidotioato de metilo (309 mg, 0,717 mmol, rendimiento del 100 %). CL-EM (M+H)⁺ 303,1.

Preparación K

Yodhidrato de N'-3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilcarbamidotioato de metilo



Etapa K (1): Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (complejo 1:1 con diclorometano, 7,0 g, 8,62 mmol) a una mezcla desgasificada de 1-bromo-2-metoxi-4-nitrobenceno (20 g, 86,2 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (23,3 g, 112 mmol) y carbonato potásico (23,6 g, 122 mmol) en DMF (200 ml). La mezcla se calentó a 150 °C durante 18 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió a ta y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano), para dar 4-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1-metil-1H-pirazol (14 g, rendimiento del 70 %).

Etapa K (2): Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (1,0 g) en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 4-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1-metil-1H-pirazol (10,0 g, 42,9 mmol) en metanol (100 ml). El matraz se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno. La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 16 h. El recipiente de reacción se purgó con gas nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y el lecho se aclararon con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se secó a alto vacío durante una noche, para dar 3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (6,8 g, rendimiento del 78 %). CL-EM (M+H)⁺ 204,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,84 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 6,28 (s, 1 H), 6,18 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 5,31 (s a, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H).

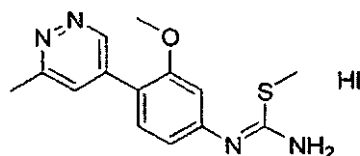
Etapa K (3): Se añadió diclorometano (25 ml) a un matraz cargado con 3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (1,5 g, 7,38 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (2,57 g, 11,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30 % /diclorometano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se recrystalizó en hexano, para dar 4-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol (1,46 g, 5,95 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM (M+H)⁺ 272,0. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,57 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 6,94 - 7,04 (m, 2 H).

Etapa K (4): Se añadió amoniaco metanólico (2,0 M, 20 ml, 40 mmol) a un matraz cargado con 4-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol (1,46 g, 5,95 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El sólido se trituró con éter dietílico. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó a alto vacío, para dar 1-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tiourea (1,35 g, rendimiento del 86 %). CL-EM (M+H)⁺ 263,1.

Etapa K (5): Se añadió yodometano (595 mg, 4,19 mmol) a una solución de 1-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tiourea (1,00 g, 3,81 mmol) en etanol absoluto (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 75 °C 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó a alto vacío. Los volátiles residuales se retiraron a alto vacío, para dar 1,48 g (rendimiento del 96 %) del compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ 277,1,

Preparación L

Yodhidrato de N'-3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenilcarbamidotioato de metilo



Etapa L (1): Una botella a alta presión se cargó con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (complejo 1:1 con diclorometano, 1,56 g, 2,15 mmol), acetato potásico (5,25 g, 22,5 mmol), 1-bromo-2-metoxi-4-nitrobenceno (5,0 g, 21,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,6 g, 25 mmol) y 1,4-dioxano (100 ml). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la solución. La botella se tapó y se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con HCl acuoso 1 N (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para dar 2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (7,0 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color pardo. El material en bruto se usó para la química posterior sin purificación.

Etapa L (2): Una botella a alta presión se cargó con 2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,1 g, 13,8 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (complejo 1:1 con diclorometano, 1,0 g, 1,1 mmol), 1-óxido de 4-bromo-6-metilpiridazina (2,0 g, 11 mmol, B. Buettelmann y col., Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2004/0254179 A1), carbonato de cesio (en 5 ml de agua, 8,0 g, 21 mmol) y 1,4-dioxano (80 ml). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la solución. La botella se tapó y se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla resultante se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano), para

dar 1-óxido de 4-(2-metoxi-4-nitrofenil)-6-metilpiridazina (1,4 g, rendimiento del 49 %).

Etapa L (3): Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (140 mg), seguido de 5 gotas de HCl concentrado, en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 1-óxido de 4-(2-metoxi-4-nitrofenil)-6-metilpiridazina (1,4 g, 53,6 mmol) en metanol (20 ml). El matraz se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno a una presión de 3 kg de hidrógeno. La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 4 h. El recipiente de reacción se purgó con gas nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y el lecho se aclararon con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano), para dar clorhidrato de 3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)anilina (850 mg, rendimiento del 49 %). CL-EM (M+H)⁺ 216,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,54(s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1 H) 6,44 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H).

Etapa L (4): Se añadió diclorometano (20 ml) a un matraz cargado con clorhidrato de 3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)anilina (900 mg, 3,58 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (913 mg, 3,93 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/diclorometano, para dar 5-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-3-metilpiridazina (650 mg, 2,53 mmol, rendimiento del 70,7 %). CL-EM (M+H)⁺ 258,0. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 9,18 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 6,95 (dd, J = 8,09, 1,98 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 2,75 (s, 3 H).

Etapa L (5): Se añadió amoniaco metanólico (2,0 M, 20 ml, 40 mmol) a un matraz cargado con 5-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-3-metilpiridazina (650 mg, 2,53 mmol). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, para dar 1-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)tiourea (690 mg, rendimiento del 100 %). CL-EM (M+H)⁺ 275,2.

Etapa L (6): Se añadió yodometano (0,165 ml, 2,64 mmol) a una solución de 1-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)tiourea (690 mg, 2,52 mmol) en etanol absoluto (15 ml). La mezcla resultante se agitó a 55 °C 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, para dar 1,04 g (rendimiento del 99 %) del compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ 289,2.

Preparación M

Yodhidrato de N'-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-metoxifenilcarbamidotioato de metilo



Etapa M (1): Se añadió cloroformiato de etilo (16,6 g, 153 mmol) a una solución de 2,3-difluorofenol (20 g, 153 mmol) y trietilamina (20,7 ml, 146 mmol) en EtOAc (200 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La reacción en bruto se vertió en HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 5 %/hexano), para dar etilcarbonato de 2,3-difluorofenilo (20 g, rendimiento del 64 %).

Etapa M (2): Una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico (relación 1:1, volumen total de 60 ml) se añadió lenta y cuidadosamente a una solución de etilcarbonato de 2,3-difluorofenilo (20 g, 98,9 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (15 ml). La temperatura interna se mantuvo a ta durante la adición. Después de que se completara la adición, la mezcla resultante se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano), para dar etilcarbonato de 2,3-difluoro-5-nitrofenilo (1,5 g, rendimiento del 6 %).

Etapa M (3): Se añadió hidróxido de amonio acuoso (5 ml) a una solución de etilcarbonato de 2,3-difluoro-5-nitrofenilo (250 mg, 1,0 mol) en EtOAc (4 ml). La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para dar 2,3-difluoro-5-nitrofenol (150 mg, rendimiento del 85 %).

Etapa M (4): Se añadió hidruro sódico (120 mg, 5 mmol) a una solución de 2,3-difluoro-5-nitrofenol (250 mg, 1,4 mmol) en DMF/THF (4 ml/4 ml). Después de 10 min, se añadió yodometano (0,2 ml, 5 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para dar 1,2-difluoro-3-metoxi-5-nitrobenceno (130 mg, rendimiento del 48 %).

Etapa M (5): Una mezcla de 4-cloro-1H-imidazol (102 mg, 1,00 mmol), 1,2-difluoro-3-metoxi-5-nitrobenzoceno (200 mg, 1,00 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20 %/hexano), para dar 4-cloro-1-(2-fluoro-6-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol (60 mg, rendimiento del 22 %).

Etapa M (6): Una mezcla de 4-cloro-1-(2-fluoro-6-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol (60 mg, 0,22 mmol), polvo de cinc (70 mg, 1,1 mmol), cloruro de amonio (58 mg, 1,1 mmol) y metanol (5 ml) se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 15 %/hexano), para dar 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-metoxianilina (20 mg, rendimiento del 38 %). CL-EM (M+H)⁺ 242,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,59 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H), 6,08 (d, J = 12,2 Hz, 1 H) 5,83 (s, 2 H) 3,67 (s, 3 H).

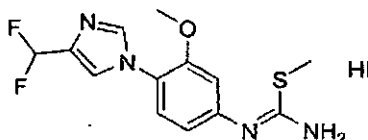
Etapa M (7): Se añadió diclorometano (20 ml) a un matraz cargado con 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-metoxianilina (290 mg, 1,200 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (307 mg, 1,320 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/diclorometano, para dar 4-cloro-1-(2-fluoro-4-isotiocianato-6-metoxi-fenil)-1H-imidazol (230 mg, 0,811 mmol, rendimiento del 67,6 %). CL-EM (M+H)⁺ 284,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,44 - 7,50 (m, 1 H) 6,97 (t, J = 1,53 Hz, 1 H) 6,76 (dd, J = 9,77, 2,14 Hz, 1 H) 6,68 (t, J = 1,98 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H).

Etapa M (8): Se añadió amoniaco metanólico (2,0 M, 5 ml, 10 mmol) a un matraz cargado con 4-cloro-1-(2-fluoro-4-isotiocianato-6-metoxifenil)-1H-imidazol (230 mg, 0,811 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, para dar 1-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-metoxifenil)tiourea (244 mg, rendimiento del 100 %). CL-EM (M+H)⁺ 301,1.

Etapa M (9): Se añadió yodometano (0,061 ml, 0,972 mmol) a una solución de 1-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-metoxifenil)tiourea (0,244 g, 0,81 mmol) en etanol absoluto (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 58 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, para dar 0,359 g (rendimiento del 100 %) del compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ 315,14. RMN de ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,74 (t, J = 1,37 Hz, 1 H) 7,28 (t, J = 1,37 Hz, 1 H) 7,13 (t, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J = 10,07, 2,14 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 2,78 (s, 3 H).

Preparación N

N'-4-(4-(Difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato



Etapa N (1): Siguiendo el procedimiento de R. Roy y col., Tetrahedron 2007, 63, 4912. A una solución de N-(2-metoxi-4-nitrofenil)formamida (4,0 g, 28 mmol, U. Mario y col., General Pharmacology, 1979, 10, 309) y éster etílico de N-formilglicina (16,6 g, 153 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron gota a gota trietilamina (28 ml, 72 mmol) y POCl₃ (8,0 ml, 200 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se filtró sobre sílice usando diclorometano/éter dietílico (4/1) y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en THF (100 ml), a lo que se le añadieron Cu₂O (400 mg, 2,8 mmol) y L-prolina (644 mg, 5,6 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de EDTA ac. (al 5 %) y después se extrajo con EtOAc. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/diclorometano), para dar 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (2,0 g, rendimiento del 24 %).

Etapa N (2): Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 17,2 ml, 17,1 mmol) a una solución a -78 °C de 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (2,0 g, 6,9 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano), para dar 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (1,0 g, rendimiento del 59 %).

Etapa N (3): Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (2,4 ml, 16,1 mmol) a una solución a 0 °C de 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (2,4 g, 8,1 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano), para dar 4-(difluorometil)-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol (1,6 g, rendimiento del 73 %).

Etapa N (4): Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (250 mg) en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 4-(difluorometil)-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol (2,5 g, 92,9 mmol) en metanol (25 ml). El matraz se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 2 h. El recipiente de reacción se purgó con gas nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y el lecho se aclararon con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano), para dar 4-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (1,8 g, rendimiento del 81 %). CL-EM (M+H)⁺ 240,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,42 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1 H) 7,19-6,88 (m, 3 H) 3,81 (s, 3 H).

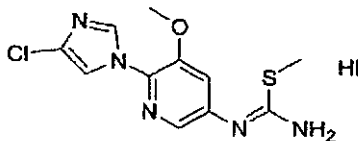
Etapa N (5): Se añadió diclorometano (100 ml) a un matraz cargado con 4-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (2,5 g, 10,45 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (2,43 g, 10,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 h a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-2 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar 4-(difluorometil)-1-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-1H-imidazol (2,26 g, rendimiento del 77 %). CL-EM (M+H)⁺ 282,1.

Etapa N (6): Se añadió amoníaco metanólico (2,0 M, 100 ml, 200 mmol) a un matraz cargado con 4-(difluorometil)-1-(4-isotiocianato-2-metoxifenil)-1H-imidazol (2,26 g, 8,1 mmol). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, para dar 1-(4-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)tiourea (2,08 g, rendimiento del 87 %). CL-EM (M+H)⁺ 299,1.

Etapa N (7): Se añadió yodometano (0,440 ml, 7,04 mmol) a una solución de 1-(4-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)tiourea (2,00 g, 6,70 mmol) en etanol absoluto (75 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, para dar 2,25 g (rendimiento del 76 %) del compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ 313,2.

Preparación O

N'-6-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-ilcarbamimidatoato de metilo, yodhidrato



Etapa O (1): Una mezcla de 4-cloro-1H-imidazol (2,72 g, 26,5 mmol), 2-cloro-3-metoxi-5-nitropiridina (5,0 g, 26,5 mmol) y escamas de KOH (1,488 g, 26,5 mmol) en DMSO anhidro (25 ml) se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se vertió en 1,0 l de agua con agitación vigorosa. La mezcla se agitó a ta durante 16 h. El precipitado se recogió por filtración al vacío usando un embudo de vidrio sinterizado grueso. El sólido se secó a alto vacío durante 24 h para proporcionar 2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxi-5-nitropiridina (5,22 g, 20,50 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color pardo claro. CL-EM (M+H)⁺ = 255,0. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,94 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 8,42 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 4,12 (s, 3 H).

Etapa O (2): Se añadió polvo de hierro-malla 325 (2,19 g, 39,3 mmol) a un matraz cargado con una mezcla de 2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxi-5-nitropiridina (5,0 g, 19,64 mmol), etanol absoluto (50 ml) y ácido acético glacial (20 ml). Se acopló al matraz un condensador de reflujo refrigerado con agua y la mezcla heterogénea se calentó a 100 °C con agitación vigorosa durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se neutralizó después de la adición a una solución enfriada y agitada vigorosamente de NaOH 5 M. La mezcla resultante se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, para dar 6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-amina (3,12 g, rendimiento del 71 %). CL-EM (M+H)⁺ 225,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,06 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J = 13,28, 1,98 Hz, 2 H) 6,70 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,86 (s a, 2 H).

Etapa O (3): Se añadió diclorometano (100 ml) a un matraz cargado con 6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-amina (3,0 g, 13,35 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (3,10 g, 13,35 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 h a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar 2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-isotiocianato-3-metoxipiridina (2,89 g, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (M+H)⁺ 267,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,30 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 4,00 (s, 3 H).

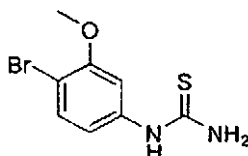
Etapa O (4): Se añadió amoníaco metanólico (2,0 M, 25 ml, 50 mmol) a un matraz cargado con 2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-isotiocianato-3-metoxipiridina (2,5 g, 9,37 mmol). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, para dar 1-(6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-il)tiourea (2,24 g, 7,89 mmol, rendimiento del 84 %). CL-EM (M+H)⁺ 283,9. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,24 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 8,12

(d, $J = 2,14$ Hz, 1 H) 8,09 (d, $J = 2,14$ Hz, 1 H) 7,79 - 7,82 (m, 1 H) 3,90 - 3,95 (m, 3 H).

Etapa O (5): Se añadió yodometano (0,543 ml, 8,68 mmol) a una solución de 1-(6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-il)tiourea (2,24 g, 7,89 mmol) en etanol absoluto (150 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, para dar 3,52 g (rendimiento del 105 %) del compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ 298,0.

Preparación P

1-(4-bromo-3-metoxifenil)tiourea

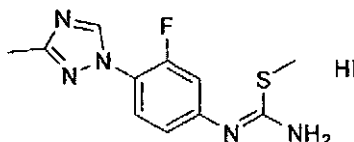


Etapa P (1): A una solución de 4-bromo-3-metoxianilina (0,500 g, 2,48 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió 1, 1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0,575 g, 2,48 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción en bruto se cargó sobre gel de sílice y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 3-60 %/hexanos, gradiente lineal), para dar 1-bromo-4-isotiocianato-2-metoxibenceno (0,48 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 244,0. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,53 (d, $J = 8,56$ Hz, 1 H) 6,94 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H) 6,79 (dd, $J = 8,56, 2,27$ Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H).

Etapa P (2): A una solución de 1-bromo-4-isotiocianato-2-metoxibenceno (0,46 g, 1,884 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió amoníaco metanólico (2,0 M, 4,7). La mezcla resultante se agitó a ta durante 4 h. La mezcla en bruto se concentró al vacío. El sólido se secó a alto vacío, para dar 0,49 g (rendimiento del 100 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 263,0. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,48 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H) 7,21 (s a, 1 H) 6,78 (dd, $J = 8,31, 2,27$ Hz, 1 H) 3,85 (s, 3 H). El producto se usó para la química posterior sin purificación.

Preparación Q

Yodhidrato de N'-3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamiimidotioato de metilo



Etapa Q (1): Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (2,50 g, 23,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada (baño de hielo-agua) de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol (15,0 g, 67,5 mmol, de la preparación C, etapa 1) disuelta en metanol (400 ml). El matraz se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se dejó en agitación durante 72 h en la atmósfera de hidrógeno. El recipiente se purgó posteriormente con gas nitrógeno. El recipiente de reacción y su contenido se enfriaron (baño de hielo-agua) y se añadió una porción adicional de paladio al 10 % sobre carbono (2,50 g, 23,5 mmol). El matraz se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se dejó en agitación durante 6 h en la atmósfera de hidrógeno. El recipiente se purgó posteriormente con gas nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y el Celite® se aclararon con metanol recién preparado. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se secó a alto vacío durante una noche, para dar 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (12,1 g, 63,0 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color negruzco/gris. CL-EM (M+H)⁺ 193,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,47 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,47 - 6,58 (m, 2 H), 3,97 (s a, 2 H), 2,48 (s, 3 H).

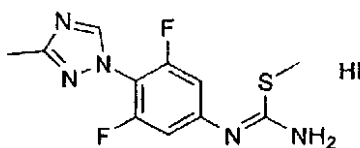
Etapa Q (2): Se añadió diclorometano (125 ml) a un matraz cargado con 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (5,00 g, 26,0 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (6,65 g, 28,6 mmol). La reacción en bruto se concentró al vacío. Al residuo sólido de color rojo oscuro se le añadió amoníaco metanólico (2,0 M, 150 ml, 300 mmol) a ta. Se formó un precipitado de color pardo claro. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción en bruto se enfrió en un congelador a -20 °C durante 1 h. El precipitado sólido se recogió usando filtración al vacío. El sólido se aclaró con metanol frío y se secó a alto vacío, para dar 1-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)tiourea (5,48 g, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 252,2. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,02 (s a, 1 H), 8,80 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,91 (dd, $J = 13,4, 2,1$ Hz, 1 H), 7,66 (t,

$J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,33 (dd, $J = 8,4$, 2,0 Hz, 1 H), 2,36 (s, 3 H).

Etapa Q (3): Se añadió yodometano (1,43 ml, 22,9 mmol) a una solución de 1-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)tiourea (5,48 g, 21,8 mmol) en etanol absoluto (200 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la reacción se enfrió a -20 °C durante 2 h. El precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido se secó a alto vacío, para dar 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (8,40 g, 21,4 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 266,1. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,91 (t, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J = 11,7$, 2,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 2,70 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H).

Preparación R

10 Yodhidrato de N'-3,5-difluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo



Etapa R (1): Una mezcla de 3-metil-1H-1,2,4-triazol (8,12 g, 98 mmol), 1,2,3-trifluoro-5-nitrobenzoceno (17,3 g, 98 mmol) y bicarbonato sódico (8,21 g, 98 mmol) en DMSO (100 ml) se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se vertió en agua (800 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (500 ml) y solución de salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-80 %/hexano, gradiente lineal), para dar una mezcla 1,7:1,0 de dos productos regioisoméricos en forma de un sólido de color naranja. El sólido de color naranja se recrystalizó en EtOAc (caliente-frío) para proporcionar 4,25 g de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol en forma de un sólido de color blanco. Las aguas madre se recrystalizaron en EtOAc/Hex (caliente-ta), para dar 1,89 g de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol en forma de un sólido de color amarillo claro. Las aguas madre se cromatografiaron repetidamente en las condiciones previamente establecidas para proporcionar dos muestras. Una muestra se enriqueció parcialmente en el isómero ligeramente menos polar, 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol. La otra muestra se enriqueció parcialmente en el isómero ligeramente más polar, 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol. Las dos muestras se recrystalizaron independientemente en EtOAc/Hex para proporcionar 1,9 g más de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol y 1,37 g de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol. Se obtuvo un total combinado de 6,15 g (rendimiento del 26 %) de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol y 3,2 g (rendimiento del 13 %) de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol.

Datos para 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol: CL-EM (M+H)⁺ = 241,0. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,34 (s, 1 H), 8,01 - 8,10 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H).

Datos para 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol: CL-EM (M+H)⁺ = 241,0. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,08 (s, 1 H), 8,04 - 8,08 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H). Un análisis de rayos X de cristal único cultivado en EtOAc/hexanos confirmó la asignación regioquímica de este isómero como el congénere 5-metilo.

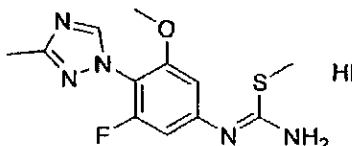
Etapa R (2): Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,890 g, 0,830 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada (baño de hielo-agua) de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (2,00 g, 8,33 mmol) disuelto en metanol (200 ml). El matraz se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se dejó en agitación durante 18 h en la atmósfera de hidrógeno. El recipiente se purgó posteriormente con gas nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y Celite® se aclararon con metanol recién preparado. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se secó a alto vacío, para dar 3,5-difluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (1,76 g, 8,37 mmol, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color negruzco/gris. CL-EM (M+H)⁺ 211,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,10 (1 H, s), 6,25 - 6,36 (2 H, m), 4,17 (2 H, s a), 2,49 (3 H, s).

Etapa R (3): Se añadió diclorometano (50 ml) a un matraz cargado con 3,5-difluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (1,75 g, 8,33 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (2,90 g, 8,33 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a ta y se concentró al vacío. Al sólido en bruto se le añadió una solución de amoníaco (2,0 M en metanol, 50 ml, 100 mmol). La mezcla heterogénea se agitó a ta durante 2 h y después se evaporó a sequedad a presión reducida usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se trituró con 40 ml de etanol anhidro y se enfrió a 0 °C durante 1 h. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó a alto vacío, para dar 1-(3,5-difluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)tiourea (1,76 g, 6,54 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido en polvo de color gris. CL-EM (M+H)⁺ 270,0. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,16 (1 H, s a), 8,77 (1 H, s), 7,64 (2 H, d, $J = 10,4$ Hz), 2,35 (3 H, s).

Etapa R (4): Se añadió yodometano (0,413 ml, 6,63 mmol) a una solución de 1-(3,5-difluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)tiourea (1,7 g, 6,31 mmol) en etanol absoluto (50 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró al vacío. Los volátiles residuales se retiraron a alto vacío, para dar 3,5-difluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (2,4 g, 5,84 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color gris. CL-EM (M+H)⁺ 284,0. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,86 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H).

Preparación S

Yodhidrato de N'-3-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo



Etapa S (1): Una solución de metanolato sódico (0,5 M en metanol, 17,5 ml, 8,74 mmol) se añadió a un matraz de fondo redondo cargado con una solución de 1-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (2,1 g, 8,74 mmol, de la preparación R, etapa R(1) en THF (25 ml). Se formó un material de color rosa claro. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo sólido de color blanco se trituró con ~50 ml de HCl 1 N. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó a alto vacío durante varias horas, para dar 1-(2-fluoro-6-metoxi-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (1,84 g, 7,15 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 253,1,0. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,22 (s, 1 H), 7,80 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H).

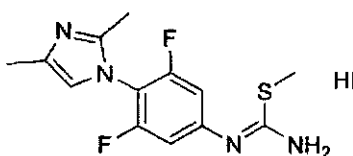
Etapa S (2): Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,776 g, 0,730 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada (baño de hielo-agua) de 1-(2-fluoro-6-metoxi-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (1,84 g, 7,30 mmol) disuelto en metanol (150 ml). El matraz se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se dejó en agitación durante 18 h en la atmósfera de hidrógeno. El recipiente se purgó posteriormente con gas nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y el Celite® se aclararon con metanol recién preparado. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se secó a alto vacío durante una noche, para dar 3-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (2,17 g, rendimiento en % cuantitativo) en forma de un sólido de color negruzco/gris. CL-EM (M+H)⁺ 223,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,02 (s, 1 H), 6,11 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 1 H), 6,06 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H).

Etapa S (3): Se añadió diclorometano (125 ml) a un matraz cargado con 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (5,00 g, 26,0 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (6,65 g, 28,6 mmol). La reacción en bruto se concentró al vacío. Al residuo sólido de color rojo oscuro se le añadió amoníaco metanólico (2,0 M, 150 ml, 300 mmol) a ta. Se produjo un precipitado de color pardo claro. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción en bruto se enfrió en un congelador a -20 °C durante 1 h. El precipitado sólido se recogió usando filtración al vacío. El sólido se aclaró con metanol frío y se secó a alto vacío, para dar 1-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)tiourea (5,48 g, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 252,2. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,02 (s, 1 H), 8,80 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 13,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,66 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 2,36 (s, 3 H).

Etapa S (4): Se añadió yodometano (0,179 ml, 2,88 mmol) a una solución de 1-(3-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)tiourea (0,772 g, 2,74 mmol) en etanol absoluto (50 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío. El sólido residual se secó a alto vacío, para dar 3-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (1,15 g, 2,72 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (M+H)⁺ 296,1.

Preparación T

Yodhidrato de N'-4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3,5-difluorofenilcarbamidotioato de metilo



Etapa T (1): Se calentó una mezcla de 2,4-dimetil-1H-imidazol (5,00 g, 52,0 mmol), 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (8,27 g, 52,0 mmol) y bicarbonato sódico (4,37 g, 52,0 mmol) en DMSO (100 ml) a 80 °C durante 24 h. La mezcla de

reacción se dejó enfriar a ta y se vertió en agua (800 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (500 ml) y solución de salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo de color oscuro se disolvió en acetato de etilo (200 ml). A la solución se le añadió hexano (50 ml). La mezcla resultante se dejó envejecer durante 72 h a ta. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío. El sólido se secó a alto vacío, para dar 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2,4-dimetil-1H-imidazol (6,68 g, 27,8 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido cristalino de color amarillo. CL-EM (M+H)⁺ = 236,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,13 - 8,22 (m, 2 H), 7,51 (dd, J = 8,9, 7,3 Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 2,28 - 2,36 (m, 3 H), 2,22 - 2,28 (m, 3 H).

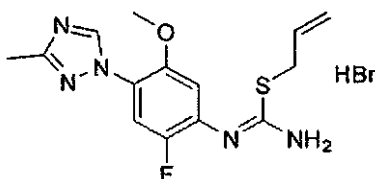
Etapa T (2): Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (2,99 g, 2,81 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada (baño de hielo-agua) de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2,4-dimetil-1H-imidazol (6,6 g, 28,1 mmol) disuelto en metanol (150 ml). El matraz se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se dejó en agitación durante 18 h en la atmósfera de hidrógeno. El recipiente se purgó posteriormente con gas nitrógeno. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y Celite® se aclararon con metanol recién preparado. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se secó a alto vacío, para dar 4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-fluoroanilina (6,02 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color negruzco/gris. CL-EM (M+H)⁺ 206,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,00 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,43 - 6,53 (m, 2 H), 3,98 (s a, 2 H), 2,16 - 2,28 (m, 6 H).

Etapa T (3): Se añadió diclorometano (100 ml) a un matraz cargado con 4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluoroanilina (1,67 g, 8,10 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (1,88 g, 8,10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a ta y se concentró al vacío. Al sólido en bruto se le añadió una solución de amoníaco (2,0 M en metanol, 50 ml, 100 mmol). La mezcla heterogénea se agitó a ta durante 2 h y después se evaporó a sequedad a presión reducida usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se trituró con etanol anhidro y se enfrió a 0 °C durante 1 h. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó a alto vacío, para dar 1-(4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluorofenil)tiourea (1,10 g, 4,06 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido en polvo de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 266,3. RMN de ¹H (500 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 10,06 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 12,5 Hz, 1 H), 7,50 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 2,26 (s, 6 H).

Etapa T (4) [80456-011]: Se añadió yodometano (0,281 ml, 4,51 mmol) a una solución de 1-(4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluorofenil)tiourea (1,14 g, 4,30 mmol) en etanol absoluto (50 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró al vacío. Los volátiles residuales se retiraron a alto vacío, para dar 4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluorofenilcarbamidotoato de metilo, yodhidrato (1,76 g, 4,32 mmol, rendimiento del 101 %) en forma de un sólido de color gris. CL-EM (M+H)⁺ 280,1.

Preparación U

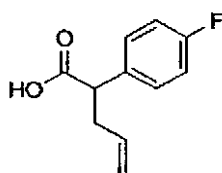
Bromhidrato de N'-2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotoato de alilo



Etapa U (1): Se añadió bromuro de alilo (0,308 ml, 3,55 mmol) a una solución de 1-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)tiourea (1,0 g, 3,55 mmol, de la Preparación B, Etapa B(4)) en etanol absoluto (25 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró al vacío. Los volátiles residuales se retiraron a alto vacío, para dar 2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotoato de alilo, bromhidrato (1,45 g, 3,60 mmol, rendimiento del 101 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 322,0.

Preparación AA

Ácido 2-(4-fluorofenil)pent-4-enoico

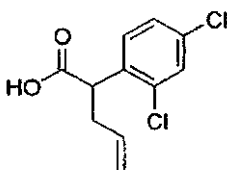


Etapa AA (I): Se añadió NaHMDS (1,0 M en THF, 46,7 ml, 46,7 mmol) a una solución agitada de ácido 2-(4-fluorofenil)acético (3,6 g, 23,4 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a 0 °C y se

añadió 3-bromoprop-1-eno puro (2,02 ml, 23,4 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta. Después de 16 h, la reacción se interrumpió con agua (3 ml). La mezcla en bruto se concentró al vacío. Al residuo se le añadió NaOH acuoso (1 M, 150 ml) y la mezcla resultante se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml). La fase básica se acidificó con HCl acuoso (1 M, 200 ml) y la solución resultante se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas de la extracción ácida se lavaron con mezcla de salmuera/HCl 1 N/sulfito sódico, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (~50 ml) y se dejaron reposar a ta durante 3 días. Se recogió un sólido de color blanco por filtración al vacío. El sólido se secó a alto vacío, para dar ácido 2-(4-fluorofenil)pent-4-enoico (2,03 g, 10,1 mmol, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 6,99 - 7,07 (m, 2 H) 5,71 (dddd, *J* = 17,09, 10,22, 6,87, 6,71 Hz, 1 H) 5,08 (dd, *J* = 17,09, 1,53 Hz, 1 H) 5,01 - 5,05 (m, 1 H) 3,65 (t, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 2,75 - 2,87 (m, 1 H) 2,52 (dt, *J* = 14,27, 7,06 Hz, 1 H).

Preparación AB

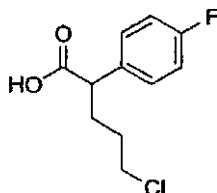
Ácido 2-(2,4-diclorofenil)pent-4-enoico



Etapa AB (1): Se desprotonó ácido 2-(2,4-diclorofenil)acético con NaHMDS y se hizo reaccionar con 3-bromoprop-1-eno usando un procedimiento análogo al de la Etapa AA (1), para dar ácido 2-(2,4-diclorofenil)pent-4-enoico en forma de un aceite viscoso transparente. CL-EM (M-H) 243,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,42 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,31 - 7,36 (m, 1 H) 7,25 (dd, *J* = 8,24, 2,14 Hz, 1 H) 5,67 - 5,77 (m, *J* = 17,05, 10,19, 6,83, 6,83 Hz, 1 H) 5,07 (dd, *J* = 17,09, 1,53 Hz, 1 H) 5,04 (d, *J* = 10,38 Hz, 1 H) 4,26 (t, *J* = 7,48 Hz, 1 H) 2,81 (dt, *J* = 14,34, 7,17 Hz, 1 H) 2,55 (dt, *J* = 14,57, 7,21 Hz, 1 H).

Preparación AC

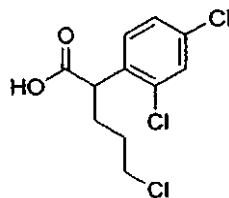
Ácido 2-(4-fluorofenil)pent-4-enoico



Etapa AC (1): Se añadió NaHMDS (1,0 M en THF, 100 ml, 100 mmol) a una solución agitada de ácido 2-(4-fluorofenil)acético (7,71 g, 50,0 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó envejecer durante 20 min a 0 °C y se añadió 1-cloro-3-yodopropano puro (5,27 ml, 50,0 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta. Después de 16 h, la reacción se interrumpió con agua (3 ml). La mezcla en bruto se concentró al vacío. Al residuo se le añadió NaOH acuoso (1 M, 150 ml) y la mezcla resultante se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml). La fase básica se acidificó con HCl acuoso (1 M, 200 ml) y la solución resultante se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas de la extracción ácida se lavaron con mezcla de salmuera/HCl 1 N/sulfito sódico, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/hexano, gradiente lineal). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron, para dar ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoico (7,59 g, 29,6 mmol, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color pardo claro. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,30 (dd, *J* = 8,55, 5,19 Hz, 2 H) 7,04 (t, *J* = 8,70 Hz, 2 H) 3,58 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 3,53 (t, *J* = 5,80 Hz, 2 H) 2,21 (dddd, *J* = 13,35, 10,45, 7,78, 5,34 Hz, 1 H) 1,90 - 2,01 (m, 1 H) 1,65 - 1,84 (m, 2 H).

Preparación AD

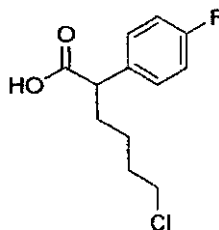
Ácido 5-cloro-2-(2,4-diclorofenil)pentanoico



5 Etapa AD (1): Se desprotonó ácido 2-(2,4-diclorofenil)acético (10,25 g, 50,0 mmol) con NaHMDS (1,0 M en THF, 100 ml, 100 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-3-yodopropano (5,27 ml, 50,0 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1) para dar, después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, ácido 5-cloro-2-(2,4-diclorofenil)pentanoico (8,15 g, 28,9 mmol, rendimiento del 58 %) en forma de un aceite incoloro. MS (M+H)⁺ 280,9. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,47 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 7,28 - 7,33 (m, 1 H) 4,22 (t, J = 7,48 Hz, 1 H) 3,57 (t, J = 6,41 Hz, 2 H) 2,27 (dddd, J = 113,08, 10,64, 7,55, 5,34 Hz, 1 H) 1,95 - 2,05 (m, 1 H) 1,82 - 1,92 (m, 1 H) 1,68 - 1,81 (m, 1 H).

Preparación AE

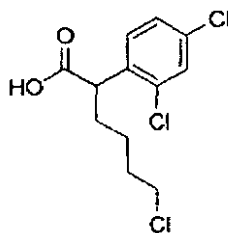
Ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoico



15 Etapa AE (1): Se añadió NaHMDS (1,0 M en THF, 200 ml, 200 mmol) a una solución agitada de ácido 2-(4-fluorofenil)acético (15,41 g, 100 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó envejecer durante 20 min a 0 °C y se añadió 1-cloro-4-yodobutano puro (21,85 g, 100 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta. Después de 16 h, la reacción se interrumpió con agua (3 ml). La mezcla en bruto se concentró al vacío. Al residuo se le añadió NaOH acuoso (1 M, 150 ml) y la mezcla resultante se extrajo con Et₂O (2 x 250 ml). La fase básica se acidificó con HCl acuoso (1 M, 200 ml) y la solución resultante se extrajo con Et₂O (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas de la extracción ácida se lavaron con mezcla de salmuera/HCl 1 N/sulfito sódico, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, para dar ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoico (22,8 g, 84 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un aceite viscoso que solidificó lentamente después de un periodo de reposo, para dar un sólido de color pardo claro. CL-EM (M-H)⁻ 243,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,29 (dd, J = 8,70, 5,34 Hz, 2 H) 7,03 (t, J = 8,70 Hz, 2 H) 3,56 (t, J = 7,63 Hz, 1 H) 3,51 (t, J = 6,56 Hz, 2 H) 2,06 - 2,14 (m, 1 H) 1,74 - 1,85 (m, 3 H) 1,33 - 1,51 (m, 2 H).

Preparación AF

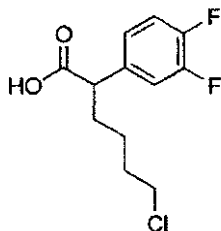
Ácido 6-cloro-2-(2,4-diclorofenil)hexanoico



30 Etapa AF (1): Se desprotonó ácido 2-(2,4-diclorofenil)acético (2,5 g, 12,19 mmol) con NaHMDS (1,0 M en THF, 24,0 ml, 24,4 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (1,49 ml, 12,2 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1) para dar, después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, ácido 6-cloro-2-(2,4-diclorofenil)hexanoico (2,17 g, 7,34 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM (M-H)⁻ 295,1.

Preparación AG

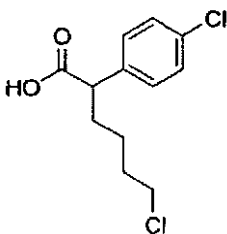
Ácido 6-cloro-2-(3,4-difluorofenil)hexanoico



- 5 Etapa AG (1): Se desprotonó ácido 2-(3,4-difluorofenil)acético (2,5 g, 14,52 mmol) con NaHMDS (1,0 M en THF, 29,0 ml, 29,0 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (1,78 ml, 14,5 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(3,4-difluorofenil)hexanoico (3,35 g, rendimiento del 88 %). CL-EM (M-H)⁻ 261,1.

Preparación AH

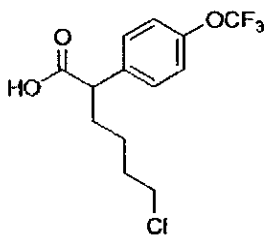
Ácido 6-cloro-2-(4-clorofenil)hexanoico



- 10 Etapa AH (1): Se desprotonó ácido 2-(4-clorofenil)acético (2,5 g, 14,65 mmol) con NaHMDS (1,0 M en THF, 29,3 ml, 29,3 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (1,80 ml, 14,7 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(4-clorofenil)hexanoico (3,47 g, rendimiento del 59 %). CL-EM (M-H)⁻ 259,1.

15 *Preparación AI*

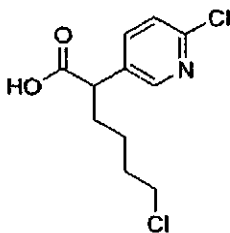
Ácido 6-cloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)hexanoico



- 20 Etapa AI (1): Se desprotonó ácido 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acético (2,5 g, 11,36 mmol) con NaHMDS (1,0 M en THF, 23,0 ml, 22,7 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (1,39 ml, 11,4 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(4-(trifluorometoxi)hexanoico (4,05 g, rendimiento del 69 %). CL-EM (M-H)⁻ 309,1.

Preparación AJ

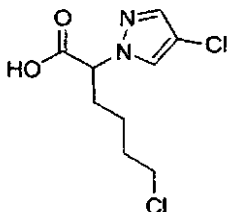
Ácido 6-cloro-2-(6-cloropiridin-3-il)hexanoico



- 5 Etapa AJ (1): Se desprotonó ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)acético (2,5 g, 14,57 mmol) con NaHMDS (1,0 M en THF, 29,1 ml, 29,1 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (1,78 ml, 14,6 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(6-cloropiridin-3-il)hexanoico (1,95 g, rendimiento del 51 %). CL-EM (M-H) 262,04.

Preparación AK

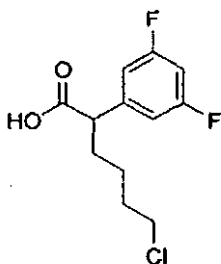
Ácido 6-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)hexanoico



- 10 Etapa AK (1): Se desprotonó ácido 2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)acético (2,5 g, 15,57 mmol) con NaHMDS (1,0 M en THF, 31,0 ml, 31,0 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (1,91 ml, 15,6 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1) para dar, después de la cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-75 %/hexanos), ácido 6-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)hexanoico (2,2 g, rendimiento del 56 %). CL-EM (M-H) 249,1,
- 15

Preparación AL

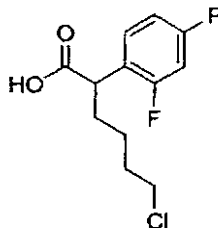
Ácido 6-cloro-2-(3,5-difluorofenil)hexanoico



- 20 Etapa AL (1): Se desprotonó ácido 2-(3,5-difluorofenil)acético (2,5 g, 14,5 mmol) con NaHMDS (1,0 M en THF, 29,0 ml, 29,0 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (1,78 ml, 14,5 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(3,5-difluorofenil)hexanoico (3,25 g, rendimiento del 85 %). CL-EM (M-H) 261,1. El producto en bruto se usó para la química posterior sin purificación.

Preparación AM

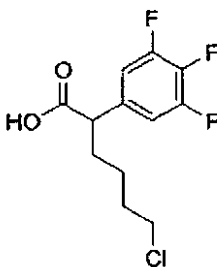
Ácido 6-cloro-2-(2,4-difluorofenil)hexanoico



- 5 Etapa AM (1): Se desprotonó ácido 2-(2,4-difluorofenil)acético (2,5 g, 14,52 mmol) con NaHMDS (1,0 M en THF, 29,0 ml, 29,0 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (1,78 ml, 14,5 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(2,4-difluorofenil)hexanoico (3,39 g, rendimiento del 89 %). CL-EM (M-H)⁻ 261,1. El producto en bruto se usó para la química posterior sin purificación.

Preparación AN

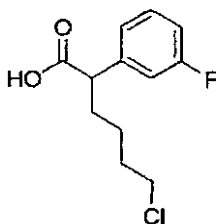
Ácido 6-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)hexanoico



- 10 Etapa AN (1): Se desprotonó ácido 2-(3,4,5-trifluorofenil)acético (10 g, 52,6 mmol) con NaHMDS (1,0 M en THF, 105 ml, 105 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (6,44 ml, 52,6 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(2,4-difluorofenil)hexanoico (1,56 g, rendimiento del 11 %). CL-EM (M-H)⁻ 279,1. El producto en bruto se usó para la química posterior sin purificación.

15 *Preparación AO*

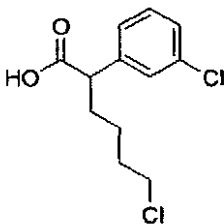
Ácido 6-cloro-2-(3-fluorofenil)hexanoico



- 20 Etapa AO (1): Se desprotonó ácido 2-(3-fluorofenil)acético (5 g, 32,4 mmol) con NaHMDS (2,0 M en THF, 32,4 ml, 64,9 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (3,97 ml, 32,4 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(3-fluorofenil)hexanoico (7,26 g, rendimiento del 91 %). CL-EM (M-H)⁻ 243,2. El producto en bruto se usó para la química posterior sin purificación.

Preparación AP

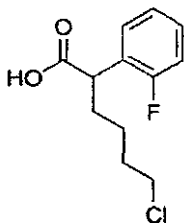
Ácido 6-cloro-2-(3-clorofenil)hexanoico



- 5 Etapa AP (1): Se desprotonó ácido 2-(3-clorofenil)acético (5 g, 29,3 mmol) con NaHMDS (2,0 M en THF, 29,3 ml, 58,6 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (3,59 ml, 29,3 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(3-clorofenil)hexanoico (7,47 g, rendimiento del 98 %). CL-EM (M-H)⁻ 259,1. El producto en bruto se usó para la química posterior sin purificación.

Preparación AQ

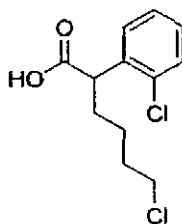
Ácido 6-cloro-2-(2-fluorofenil)hexanoico



- 10 Etapa AQ (1): Se desprotonó ácido 2-(2-fluorofenil)acético (5 g, 32,4 mmol) con NaHMDS (2,0 M en THF, 32,4 ml, 64,9 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (3,97 ml, 32,4 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(2-fluorofenil)hexanoico (7,10 g, rendimiento del 89 %). CL-EM (M-H)⁻ 243,1. El producto en bruto se usó para la química posterior sin purificación.

15 *Preparación AR*

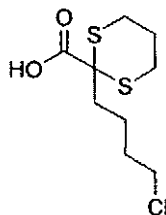
Ácido 6-cloro-2-(2-clorofenil)hexanoico



- 20 Etapa AR (1): Se desprotonó ácido 2-(2-clorofenil)acético (5,0 g, 29,3 mmol) con NaHMDS (2,0 M en THF, 29,3 ml, 58,6 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (5,38 ml, 44,0 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(2-clorofenil)hexanoico (7,47 g, rendimiento del 88 %). CL-EM (M-H)⁻ 259,1. El producto en bruto se usó para la química posterior sin purificación.

Preparación AS

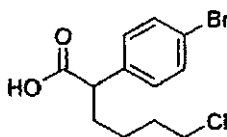
Ácido 2-(4-clorobutil)-1,3-ditian-2-carboxílico



- 5 Etapa AS (1): A una solución de 1,3-ditian-2-carboxilato de etilo (500 mg, 2,60 mmol) y 1-bromo-4-clorobutano (1337 mg, 7,80 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NaH al 60 % (dispersión en aceite mineral, 125 mg, 3,12 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %/hexanos), dando 2-(4-clorobutil)-1,3-ditian-2-carboxilato de etilo (550 mg, rendimiento del 75 %). CL-EM (M+H)⁺ 283,0.
- 10 Etapa AS (2): A una solución de 2-(4-clorobutil)-1,3-ditian-2-carboxilato de etilo (550 mg, 1,94 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución de LiOH (233 mg, 9,72 mmol) en agua (2 ml). Se añadió metanol (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 d. Los disolventes se retiraron al vacío. Se añadió HCl acuoso 1 N (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (80 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para dar ácido 2-(4-clorobutil)-1,3-ditian-2-carboxílico (400 mg, 1,57 mmol, rendimiento del 81 %). CL-EM (M+H)⁺ 253,0. El producto en bruto se usó para la química posterior sin purificación.
- 15

Preparación AT

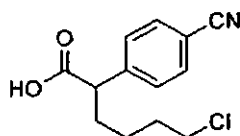
Ácido 2-(4-bromofenil)-6-clorohexanoico



- 20 Etapa AT (1): Se desprotonó ácido 2-(4-bromofenil)acético (10,0 g, 46,5 mmol) con NaHMDS (2,0 M en THF, 70,0 ml, 140 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (15,2 g, 70,0 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar 2-(4-bromofenil)-6-clorohexanoico (14,5 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color castaño. CL-EM (M-H)⁻ 305,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 3,45 - 3,57 (m, 3 H), 2,00 - 2,15 (m, 1 H), 1,70 - 1,85 (m, 3 H), 1,31 - 1,50 (m, 2 H).

Preparación AU

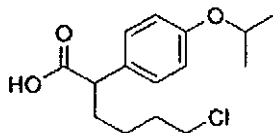
- 25 Ácido 6-cloro-2-(4-cianofenil)hexanoico



- 30 Etapa AU (1): Se desprotonó ácido 2-(4-cianofenil)acético (5,0 g, 31,0 mmol) con NaHMDS (2,0 M en THF, 46,5 ml, 93 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (10,2 g, 46,5 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1) para dar, después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, ácido 6-cloro-2-(4-cianofenil)hexanoico (5,59 g, 22,2 mmol, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación AV

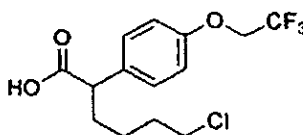
Ácido 6-cloro-2-(4-isopropoxifenil)hexanoico



- 5 Etapa AV (1): Se desprotonó ácido 2-(4-isopropoxifenil)acético (7,7 g, 39,6 mmol, referencia G. Solladie y col., Tetrahedron (2003), 59, 3315) con NaHMDS (2,0 M en THF, 39,5 ml, 79 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (10,8 g, 49,6 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(4-isopropoxifenil)hexanoico (4,24 g, rendimiento del 37 %) en forma de un aceite viscoso transparente. CL-EM (M-H)⁺ 193,0.

Preparación AW

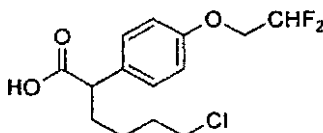
- 10 Ácido 6-cloro-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)hexanoico



- 15 Etapa AW (1): Se desprotonó ácido 2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético (6,00 g, 25,6 mmol, referencia: D. Page, y col., Bioorganic Med. Chem. Lett. (2008), 18, 3695) con NaHMDS (2,0 M en THF, 38,4 ml, 77 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (8,40 g, 38,4 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)hexanoico (4,32 g, 13,3 mmol, rendimiento del 52 %) en forma de un aceite viscoso transparente que finalmente formó un sólido ceroso. CL-EM (M-H)⁺ 323,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,24 - 7,27 (m, 2 H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,32 (c, J = 7,9 Hz, 2 H), 3,45 - 3,56 (m, 3 H), 2,00 - 2,12 (m, 1 H), 1,71 - 1,83 (m, 3 H), 1,29 - 1,49 (m, 2 H).

Preparación AX

- 20 Ácido 6-cloro-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)hexanoico



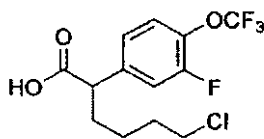
- 25 Etapa AX (1): Se añadió cuidadosamente, en porciones, hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 1,70 g, 42,5 mmol) a una solución de 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (7,06 g, 42,5 mmol) en THF (200 ml) mantenido a 0 °C. El baño frío se retiró y la mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (10,0 g, 46,7 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 18 h. A la mezcla de reacción en bruto se le añadió una solución de LiOH 2 N/agua (40 ml, 80 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N (250 ml) y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se trituroó con hexano. El sólido cristalino se recogió por filtración al vacío, para dar ácido 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)acético (9,90 g, 45,8 mmol, rendimiento del 108 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M-H)⁺ 215,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,03 - 6,14 (m, 1 H), 4,18 (td, J = 13,0, 4,1 Hz, 2 H), 3,61 (s, 2 H).
- 30

- 35 Etapa AX (2): Se desprotonó ácido 2-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)acético (6,00 g, 27,8 mmol) con NaHMDS (2,0 M en THF, 41,6 ml, 83 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (9,10 g, 41,6 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)hexanoico (6,94 g, 21,5 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un aceite viscoso que solidificó lentamente a ta, para dar un sólido de color blanquecino. CL-EM (M-H)⁺ 305,21. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,24 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,88 - 6,23 (m, 1 H), 4,15 (td, J = 13,0, 4,1 Hz, 2 H), 3,44 - 3,53 (m, 3 H), 1,99 - 2,12 (m, 1 H), 1,70 - 1,86 (m, 3 H), 1,31 - 1,50 (m, 2 H).

40

Preparación AY

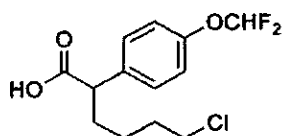
Ácido 6-cloro-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)hexanoico



- 5 Etapa AY (1): Se desprotonó ácido 2-(3-fluoro-4-(trifluoroetoxi)fenil)acético (3,00 g, 12,6 mmol) con NaH-MDS (2,0 M en THF, 12,6 ml, 25,2 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (1,54 g, 12,6 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)hexanoico (3,52 g, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite viscoso transparente. CL-EM (M-H)⁻ 327,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,22 - 7,28 (1 H, m), 7,19 (1 H, dd, *J* = 10,7, 2,1 Hz), 7,09 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz), 3,55 (1 H, t, *J* = 7,6 Hz), 3,50 (2 H, t, *J* = 6,6 Hz), 2,04 - 2,13 (1 H, m), 1,75 - 1,81 (3 H, m), 1,33 - 1,52 (2 H, m).

10 *Preparación AZ*

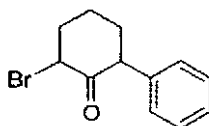
Ácido 6-cloro-2-(4-(difluorometoxi)fenil)hexanoico



- 15 Etapa AZ (1): Se desprotonó ácido 2-(4-(difluorometoxi)fenil)acético (5,0 g, 24,8 mmol) con NaHMDS (2,0 M en THF, 24,7 ml, 49,5 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (3,03 g, 24,7 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar, después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-70 %/hexano), ácido 6-cloro-2-(4-(difluorometoxi)fenil)hexanoico (1,13 g, 3,86 mmol, rendimiento del 15,61 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM (M-H)⁻ 291,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,29 - 6,66 (m, 1 H), 3,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 3,49 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 2,04 - 2,13 (m, 1 H), 1,72 - 1,82 (m, 3 H), 1,32 - 1,51 (m, 2 H).

20 *Preparación AAA*

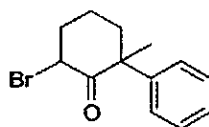
2-Bromo-6-fenilciclohexanona



- 25 Etapa AAA (1): Siguiendo el procedimiento de B. Miller and H.-S. Wong Tetrahedron 1972, 28, 2369. Una solución de bromo (0,348 ml, 6,75 mmol) en CCl₄ (5 ml) se añadió gota a gota a una solución de 2-fenilciclohexanona (1,12 g, 6,43 mmol) en CCl₄ (11 ml) a 0 °C. La solución casi incolora se evaporó al vacío, para dar 2-bromo-6-fenilciclohexanona. El producto en bruto, que es propenso a la descomposición, se usó para la química posterior sin purificación ni caracterización.

Preparación AAB

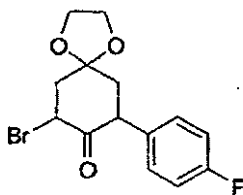
6-bromo-2-metil-2-fenilciclohexanona



- 30 Etapa AAB (1): Una solución de bromo (0,068 ml, 1,328 mmol) en CCl₄ (2 ml) se añadió gota a gota, durante un periodo de 10 min, a una solución de 2-metil-2-fenilciclohexanona (250 mg, 1,328 mmol) en CCl₄ (8 ml) a 0 °C. La solución resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, para dar 6-bromo-2-metil-2-fenilciclohexanona. El producto en bruto se usó para la química posterior sin purificación ni caracterización.
- 35

Preparación AAC

7-bromo-9-(4-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona

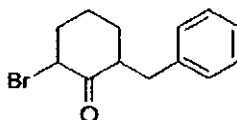


- 5 Etapa AAC (1): Siguiendo un procedimiento descrito por A. de Meijer y col., Chem. Eur. J. 2007, 13, 3739. Se añadió diisopropilamida de litio (1,8 M en THF, 1,26 ml, 2,26 mmol) a una solución a -78 °C de 7-(4-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (515 mg, 2,06 mmol, O. Dirat y col., Tetrahedron Lett. 2006, 47, 1295) en THF (7 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 1 h. Se añadió trimetilsilano (0,289 ml, 2,264 mmol) y la mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 30 min. La reacción en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío, para dar (9-(4-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-ilo)trimetilsilano (696 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se usó para la química posterior sin purificación ni caracterización.

- 15 Etapa AAC (2): Siguiendo un procedimiento descrito por A. de Meijer y col., Chem. Eur. J 2007,13,3739. Se añadió N-bromosuccinimida (52 mg, 0,29 mmol) a una solución de (9-(4-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-ilo)trimetilsilano (89 mg, 276 mmol) en THF/agua (1:1, 1,4 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 2 h. La reacción en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró al vacío, para dar 7-bromo-9-(4-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (230 mg, rendimiento del 253 %). El producto en bruto se usó para la química posterior sin purificación ni caracterización.

Preparación AAD

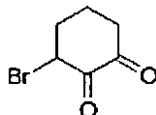
2-bencil-6-bromociclohexanona



- 20 Etapa AAD (1): Siguiendo el procedimiento de B. Miller and H.-S. Wong Tetrahedron 1972, 28, 2369. Se añadió gota a gota bromo (0,082 ml, 1,59 mmol) durante un periodo de 15 min a una solución de 2-bencilciclohexanona (300 mg, 1,593 mmol) en cloroformo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y después se concentró al vacío, para dar 2-bencil-6-bromociclohexanona. El producto en bruto, que es propenso a la descomposición, se usó para la química posterior sin purificación ni caracterización.

Preparación AAE

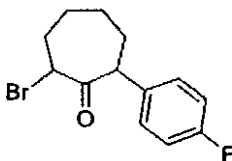
3-bromociclohexano-1,2-diona



- 30 Etapa AAE (1): Siguiendo el procedimiento de B. Miller and H.-S. Wong Tetrahedron 1972, 28, 2369. Se añadió gota a gota bromo (0,651 ml, 12,6 mmol) a una solución de ciclohexano-1,2-diona (1,35 g, 12,0 mmol) en CCl₄ (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta. La solución resultante se concentró al vacío, para dar 3-bromociclohexano-1,2-diona. El producto en bruto, que es propenso a la descomposición, se usó para la química posterior sin purificación ni caracterización.

Preparación AAF

2-bromo-7-(4-fluorofenil)cicloheptanona

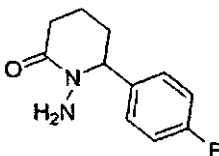


5 Etapa AAF (1): Una mezcla de cicloheptanona (1,0 g, 8,92 mmol), 1-bromo-4-fluorobenceno (0,874 g, 4,99 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,067 g, 0,116 mmol), terc-butoxido sódico (1,157 g, 11,68 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,049 g, 0,053 mmol) en THF (10 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. (Disolvente A = MeOH al 10 % - agua al 90 % - TFA al 0,1 %, Disolvente B = MeOH al 90 % - agua al 10 % - TFA al 0,1 %. Columna: Phenomenex Luna 30 x 100 mm, S10, Caudal: 40 ml/min, 45 - 100 % de B, 30 min) para obtener 2-(4-fluorofenil)cicloheptanona (400 mg, 1,94 mmol, rendimiento del 22 %). CL-EM (M+H)⁺ = 207,2. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,13 - 7,31 (m, 2 H) 6,91 - 7,08 (m, 2 H) 3,68 - 3,86 (m, 1 H) 2,58 - 2,76 (m, 1 H) 2,42 - 2,57 (m, 1 H) 1,85 - 2,13 (m, 5 H) 1,57 - 1,75 (m, 1 H) 1,35 - 1,57 (m, 2 H).

15 Etapa AAF (2): Se añadió gota a gota bromo (0,037 ml, 0,727 mmol) a una solución de ciclohexano-1,2-diona (1,35 g, 12,0 mmol) en CCl₄ (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta. La solución resultante se concentró al vacío, para dar 2-bromo-7-(4-fluorofenil)cicloheptanona. El producto en bruto, que es propenso a la descomposición, se usó para la química posterior sin purificación ni caracterización.

Preparación AA G

1-amino-6-(4-fluorofenil)piperidin-2-ona



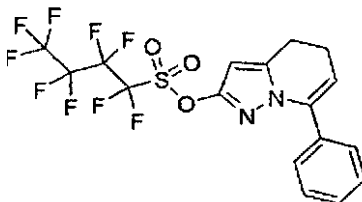
20 Etapa AAG (1): Una mezcla de hidrazinacarboxilato de terc-butilo (1,45 g, 11,0 mmol) y ácido 5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanoico (2,1 g, 10 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, para dar ácido 5-(2-(terc-butoxicarbonil)hidrazono)-5-(4-fluorofenil)pentanoico (3,2 g, 9,87 mmol, rendimiento del 99 %). CL-EM (M+H)⁺ 325,24. El producto en bruto se usó para la química posterior sin purificación.

25 Etapa AAG (2): Se añadió cuidadosamente paladio al 10 % sobre carbono (0,5 g) a una solución de ácido 5-(2-(terc-butoxicarbonil)hidrazono)-5-(4-fluorofenil)pentanoico (2,3 g, 7,09 mmol) en MeOH (30 ml) en una botella de hidrogenación Parr en una atmósfera de nitrógeno. La botella se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas H₂ (50 psi (344,74 kPa)). La mezcla se agitó durante 5 h. El recipiente se lavó abundantemente con nitrógeno. El contenido de la reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho y el recipiente se lavaron con metanol recién preparado. Los filtrados se combinaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-80 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar 2-(4-fluorofenil)-6-oxopiperidin-1-ilcarbamato de terc-butilo (1,2 g, rendimiento del 55 %). ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,13 - 7,20 (m, 2 H) 7,06 (t, J = 8,55 Hz, 2 H) 6,40 (s a, 1 H) 4,91 (s a, 1 H) 2,52 - 2,75 (m, 2 H) 2,20 - 2,40 (m, 1 H) 1,77 - 1,93 (m, 3 H) 1,44 (s, 9 H).

35 Etapa AAG (3): A una solución de 2-(4-fluorofenil)-6-oxopiperidin-1-ilcarbamato de terc-butilo (330 mg, 1,07 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió TFA (1,00 ml, 13,0 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío. La reacción en bruto se diluyó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, para dar 1-amino-6-(4-fluorofenil)piperidin-2-ona (200 mg, rendimiento del 90 %). CL-EM (M+H)⁺ 209,26.

Preparación AAH

1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorobutano-1-sulfonato de 7-fenil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo



Etapa AAH (1): Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,200 ml, 3,75 mmol) a una mezcla de ácido 5-oxo-5-fenilpentanoico (4,0 g, 20,81 mmol), etilenglicol (6,96 ml, 125 mmol) y ortoformato de trimetilo (6,90 ml, 62,4 mmol) en diclorometano (40 ml) a ta en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante 16 h. Se añadió cuidadosamente NaHCO₃ sólido (2,0 g). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se recogió en metanol (50 ml) y el recipiente se puso en un baño de agua a ta. Se añadió lentamente NaOH acuoso al 50 % (5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío (para retirar el metanol) y la fase acuosa resultante se neutralizó a pH 2. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en éter dietílico, para dar ácido 4-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)butanoico (850 mg, rendimiento del 17 %) que estaba contaminado con una parte significativa de ácido 5-oxo-5-fenilpentanoico. CL-EM (M+H)⁺ 235,1.

Etapa AAH (2): A una solución de ácido 4-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)butanoico (490 mg, 2,07 mmol) en Et₂O anhidro (10 ml) se le añadió dicloruro de oxalilo (526 mg, 4,15 mmol). Se añadió DMF anhidra (2 gotas) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La reacción en bruto se concentró al vacío. El residuo se diluyó con tolueno (10 ml) y se concentró de nuevo, para dar cloruro de 4-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)butanoílo (2,07 mmol).

Etapa AAH (3): A una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (329 mg, 2,281 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió DMAP (405 mg, 3,32 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió una solución de cloruro de 4-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)butanoílo (2,07 mmol) en diclorometano a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1,0 N, NaOH acuoso 1,0 N y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando 2,2-dimetil-5-(4-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)butanoil)-1,3-dioxano-4,6-diona (700 mg, 1,93 mmol, rendimiento del 93 %).

Etapa AAH (4): A una solución de 2,2-dimetil-5-(4-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)butanoil)-1,3-dioxano-4,6-diona (4,0 g, 11,04 mmol) en xileno (30 ml) se le añadió anilina (1,21 ml, 13,3 mmol). La reacción se agitó a 140 °C durante 2 h. El contenido de la reacción en bruto se cargó directamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 60 %/hexanos), para dar 3-oxo-N-fenil-6-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)hexanamida (3,0 g, rendimiento del 77 %). ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 9,16 (s a, 1 H) 7,54 (d, J = 7,63 Hz, 2 H) 7,44 (d, J = 7,02 Hz, 2 H) 7,28 - 7,39 (m, 5 H) 7,12 (t, J = 7,48 Hz, 1 H) 3,97 - 4,07 (m, 2 H) 3,72 - 3,82 (m, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 2,60 (t, J = 7,32 Hz, 2 H) 1,89 - 1,97 (m, 2 H) 1,67 - 1,79 (m, 2 H).

Etapa AAH (5): A una solución de 3-oxo-N-fenil-6-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)hexanamida (444 mg, 1,256 mmol) en THF (1 ml) se le añadió hidrazina (0,059 ml, 1,88 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y después a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo en bruto se le añadió diclorometano (10 ml). Después de enfriar a 0 °C, cristalizó el producto. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó a alto vacío, para dar 3-(3-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)propil)-1H-pirazol-5(4H)-ona (250 mg, rendimiento del 73 %). CL-EM (M+H)⁺ 275,1,

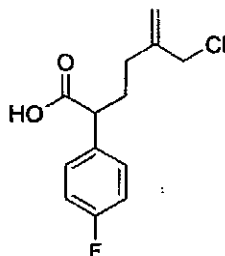
Etapa AAH (6): A una solución de 3-(3-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)propil)-1H-pirazol-5(4H)-ona (1,1 g, 4,01 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió tricloroborano (1,0 M en CH₂Cl₂, 10,02 ml, 10,02 mmol) a -10 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 6 h. La reacción se interrumpió con 50 ml de HCl acuoso 0,1 N (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 60 %/hexanos), para dar 7-fenil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-2-ol (510 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido. CL-EM (M+H)⁺ 213,06. RMN de ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,42 - 7,53 (m, 2 H) 7,29 - 7,40 (m, 3 H) 5,55 (s, 1 H) 5,50 (t, J = 4,88 Hz, 1 H) 2,86 (t, J = 7,63 Hz, 2 H) 2,35 - 2,45 (m, 2 H).

Etapa AAH (7): A una solución de 7-fenil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-2-ol (500 mg, 2,356 mmol) en THF (15 ml) se le añadió NaHMDs (1,0 M en THF, 2,94 ml, 2,94 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 min, se añadió fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (1281 mg, 4,24 mmol). La mezcla se dejó calentar de -78 °C a ta durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó secuencialmente con hidróxido sódico acuoso 0,1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se

filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30 %/hexanos), para dar 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 7-fenil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo (1,0 g, rendimiento del 86 %). CL-EM (M+H)⁺ 495,12.

Preparación AAI

5 Ácido 5-(clorometil)-2-(4-fluorofenil)hex-5-enoico



10 Etapa AAI (1): Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 3-cloropropanoato de etilo (10,0 g, 73,2 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (2,19 ml, 7,32 mmol) en éter etílico (50 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución agitada se le añadió gota a gota una solución de bromuro de etilmagnesio (73,2 ml, 220 mmol) durante 2 h. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con H₂SO₄ al 10 % (100 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (100 ml), una solución ac. sat. de NaHCO₃ (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó para la química posterior sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,80 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 2,16 (1 H, s a), 1,28 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 0,80 - 0,89 (2 H, m), 0,52 - 0,63 (2 H, m).

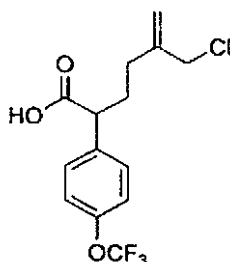
15 Etapa AAI (2): Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 1-(2-cloroetil)ciclopropanol (8,83 g, 73,2 mmol) y trietilamina (14,3 ml, 103 mmol) en DCM (100 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución agitada se le añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (6,52 ml, 84,0 mmol) durante 30 min. Después de 30 min más, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O. La fase orgánica se recogió and se lavó secuencialmente con H₂SO₄ al 10 %, NaHCO₃ sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó para la química posterior sin purificación. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,85 (t, 2 H) 1,35 (t, 2 H) 2,33 (t, J = 6,87 Hz, 2 H) 2,94 - 3,09 (m, 3 H) 3,81 (t, J = 6,87 Hz, 2 H).

25 Etapa AAI (3): Una solución de metanosulfonato de 1-(2-cloroetil)ciclopropilo (12,0 g, 60,4 mmol) en éter dietílico (100 ml) se añadió gota a gota con agitación a una solución de bromuro de magnesio (22,2 g, 121 mmol) en éter dietílico (200 ml). La mezcla se calentó a 35 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con cloruro de amonio sat. La fase orgánica se separó y después se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La mezcla se concentró al vacío, para dar 2-(bromometil)-4-clorobut-1-eno (10 g, 54,5 mmol, rendimiento del 90 %). ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5,34 (1 H, s), 5,10 (1 H, s), 4,01 (2 H, s), 3,62 - 3,78 (2 H, m), 2,72 (2 H, t, J = 6,9 Hz).

30 Etapa AAI (4): Se añadió NaHMDS 2,0 M en THF (11,0 ml, 21,9 mmol) a una solución de ácido 2-(4-fluorofenil)acético (1,50 g, 9,73 mmol) en THF (19,5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a 0 °C y después se añadió 2-(bromometil)-4-clorobut-1-eno puro (1,96 g, 10,7 mmol). Después de 10 min, la mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N y después con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, para dar ácido 5-(clorometil)-2-(4-fluorofenil)hex-5-enoico. El producto del título se usó para la química posterior sin purificación adicional. CL-EM (M-H)⁻ 255,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,24 - 7,41 (2 H, m), 6,96 - 7,11 (2 H, m), 4,91 (2 H, d, J = 3,1 Hz), 3,82 (1 H, dd, J = 8,7, 6,9 Hz), 3,60 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,84 (1 H, dd, J = 15,0, 8,9 Hz), 2,39 - 2,55 (3 H, m).

Preparación AAJ

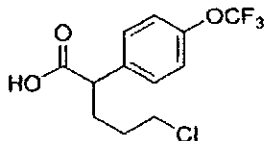
Ácido 5-(clorometil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)hex-5-enoico



Etapa AAJ (1): Se añadió NaHMDS 2,0 M en THF (10,2 ml, 20,4 mmol) a una solución de ácido 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acético (2,00 g, 9,08 mmol) en THF (18,2 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a 0 °C y después se añadió 2-(bromometil)-4-clorobut-1-eno puro (1,83 g, 9,99 mmol, de la Etapa AAI (3)). La mezcla se inactivó a 0 °C después de 10 min con agua (5 ml) y se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se extrajo con HCl 1 N y después con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, para dar, después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 60-100 %/cloroformo), ácido 6-cloro-4-metilen-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)hexanoico (2,21 g, 6,85 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM (M-H)⁺ 321,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,35 - 7,44 (2 H, m), 7,20 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 4,89 - 4,97 (2 H, m), 3,81 - 3,93 (1 H, m), 3,55 - 3,66 (2 H, m), 2,86 (1 H, dd, J = 15,3, 8,9 Hz), 2,39 - 2,57 (3 H, m).

Preparación AAK

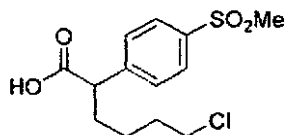
Ácido 5-cloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)pentanoico



Etapa AAK (1): Se desprotonó ácido 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acético (3,54 g, 16,1 mmol) con NaHMDS (2,0 M en THF, 18,1 ml, 36,2 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-3-yodopropano (3,62 g, 17,7 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar, después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 25-50 %/hexano), ácido 5-cloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)pentanoico (0,48 g, 1,62 mmol, rendimiento del 10 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM (M-H)⁺ 295,2.

Preparación AAL

Ácido 6-cloro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)hexanoico



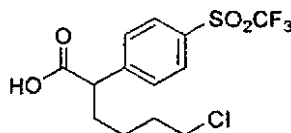
Etapa AAL (1): Se desprotonó ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético (1,00 g, 5,49 mmol) con NaHMDS 2,0 M en THF (5,49 ml, 11,0 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (0,672 ml, 5,49 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(4-(metiltio)fenil)hexanoico (1,36 g, 4,99 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM (M-H)⁺ 271,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,95 (1 H, s a), 7,12 - 7,28 (4 H, m), 3,39 - 3,55 (3 H, m), 2,39 - 2,50 (3 H, m), 1,97 - 2,19 (1 H, m), 1,59 - 1,86 (3 H, m), 1,28 - 1,51 (2 H, m).

Etapa AAL (2): Una solución de ácido 6-cloro-2-(4-(metiltio)fenil)hexanoico (1,10 g, 4,03 mmol) en DCM (25 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,10 g, 12,2 mmol) en DCM (10 ml). Después de calentar a ta y agitar durante 5 h, la mezcla de reacción se recogió en Et₂O, se lavó con HCl 1 N y se extrajo con Et₂O (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre una columna de gel de Sílice (MeOH al 0-10 %/cloroformo) proporcionó ácido 6-cloro-2-(4-(metil-sulfonil)fenil)hexanoico (700 mg, 2,30 mmol, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (2M-H)⁺ 607,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm

7,91 (2 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,42 - 7,59 (2 H, m), 3,66 (1 H, s a), 3,52 (2 H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,07 (3 H, s), 2,12 (1 H, s a), 1,80 (3 H, s a), 1,47 (2 H, s a).

Preparación AAM

Ácido 6-cloro-2-(4-(trifluorometilsulfonyl)fenil)hexanoico



5

Etapa AAM (1): Se desprotonó ácido 2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acético (4,7 g, 19,9 mmol) con NaHMDS 2,0 M en THF (19,9 ml, 39,8 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (2,44 ml, 19,9 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-(4-(trifluorometiltio)-fenil)hexanoico (3,07 g, 9,40 mmol, rendimiento del 47 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM (M-H)⁻ 325,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32 - 1,51 (m, 2 H) 1,69 - 1,87 (m, 3 H) 2,01 - 2,17 (m, 1 H) 3,49 (t, $J = 6,56$ Hz, 2 H) 3,59 (t, $J = 7,63$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J = 8,24$ Hz, 2 H) 7,61 (d, $J = 8,24$ Hz, 2 H).

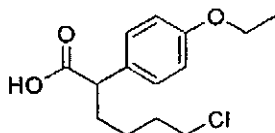
10

Etapa AAM (2): Una solución de ácido 6-cloro-2-(4-(trifluorometiltio)-fenil)hexanoico (1,5 g, 4,59 mmol) en DCM (25 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,10 g, 12,2 mmol) en DCM (10 ml). Después de calentar a ta y agitar durante 5 h, la mezcla de reacción se recogió en Et₂O, se lavó con HCl 1 N y se extrajo con Et₂O (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de Sílice (EtOAc al 30-100 %/hexanos) proporcionó ácido 6-cloro-2-(4-(trifluorometilsulfonyl)fenil)hexanoico (420 mg, 1,17 mmol, rendimiento del 26 %). CL-EM (2M-H)⁻ 715,0.

15

Preparación AAN

Ácido 6-cloro-2-(4-etoxifenil)hexanoico

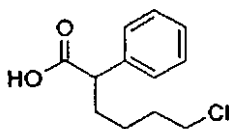


Etapa AAN (1): Se desprotonó ácido 2-(4-etoxifenil)acético (2,00 g, 11,1 mmol) con NaHMDS 2,0 M en THF (12,5 ml, 25,0 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (1,49 ml, 12,2 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1) y, después de la cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30-80 %/hexanos), proporcionó ácido 6-cloro-2-(4-etoxifenil)hexanoico (1,10 g, 4,06 mmol, rendimiento del 37 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM (M+Na)⁺ 293,1.

25

Preparación AAO

Ácido 6-cloro-2-fenilhexanoico



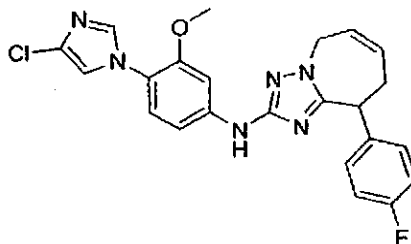
Etapa AAO (1): Se desprotonó ácido 2-fenilacético (2,19 g, 16,1 mmol) con NaHMDS 2,0 M en THF (18,1 ml, 36,2 mmol) y se hizo reaccionar con 1-cloro-4-yodobutano (3,87 g, 17,7 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa AC (1), para dar ácido 6-cloro-2-fenilhexanoico (3,57 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM (M-H)⁻ 225,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,25 - 7,39 (5 H, m), 3,58 (1 H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,52 (2 H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,12 (1 H, dddd, $J = 13,4, 10,5, 7,8, 5,5$ Hz), 1,73 - 1,90 (3 H, m), 1,34 - 1,54 (2 H, m).

30

35

Ejemplo 1

(Z)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



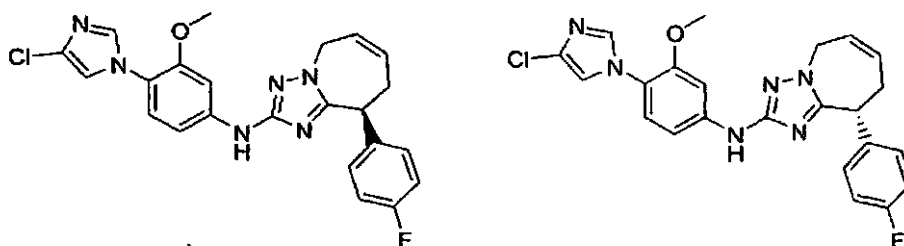
Etapa A: Una solución de N-etildisopropilamina (4,41 ml, 25,3 mmol) en DMF (10 ml) se añadió a un matraz de fondo redondo de 500 ml cargado con una mezcla de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (1,5 g, 3,53 mmol) de la preparación A, ácido 2-(4-fluorofenil)pent-4-enoico (1,47 g, 7,58 mmol) de la preparación AA, 1-hidroxibenzotriazol hidrato (1,55 g, 10,1 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,94 g, 10,1 mmol). La mezcla resultante se agitó magnéticamente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h a ta. La mezcla de reacción en bruto se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). A los extractos orgánicos combinados se les añadió hexano (volumen total de ~5 %). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar N-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil-N'-(2-(4-fluorofenil)pent-4-enil)carbamidotioato de metilo (1,03 g, rendimiento del 60 %) en forma de un residuo viscoso de color amarillo transparente. CL-EM (M+H)⁺ = 473,1.

Etapa B: Una solución de alilhidrazina (solución al 70 % en agua) (0,55 ml, 5,29 mmol) se añadió a un matraz cargado con una solución de N-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil-N'-(2-(4-fluorofenil)pent-4-enil)carbamidotioato de metilo (500 mg, 1,057 mmol) en etanol (10 ml). El matraz se tapó y se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar 1-alil-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-5-(1-(4-fluorofenil)but-3-enil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (350 mg, 0,730 mmol, rendimiento del 69 %) en forma de un residuo transparente. CL-EM (M+H)⁺ 479,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,51 - 7,56 (m, 2 H) 7,22 - 7,27 (m, 2 H) 7,13 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 3 H) 6,89 (dd, J = 8,55, 2,44 Hz, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 5,68 - 5,84 (m, 2 H) 5,20 (d, J = 10,38 Hz, 1 H) 5,06 (d, J = 17,09 Hz, 2 H) 5,02 (d, J = 10,07 Hz, 1 H) 4,44 - 4,60 (m, 2 H) 3,99 (t, J = 7,63 Hz, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,00 (dt, J = 14,34, 7,17 Hz, 1 H) 2,72 (dt, J = 14,11, 7,13 Hz, 1 H).

Etapa C: Se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2^a Generación (109 mg, 0,173 mmol) a una solución de 1-alil-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-5-(1-(4-fluorofenil)but-3-enil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina, TFA (410 mg, 0,691 mmol) en DCE (50,0 ml). El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió una porción adicional de Catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2^a Generación (109 mg, 0,173 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 24 h más. El contenido de la reacción en bruto se cargó directamente sobre gel de sílice y el producto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-75 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar (Z)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (40 mg, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido. CL-EM (M+H)⁺ 451,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,52 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,24 (dd, J = 8,55, 5,19 Hz, 2 H) 7,09 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,01 - 7,07 (m, 3 H) 6,86 (dd, J = 8,39, 2,29 Hz, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 5,94 - 6,05 (m, 1 H) 5,84 - 5,94 (m, 1 H) 4,84 (dt, J = 17,70, 2,14 Hz, 1 H) 4,57 - 4,66 (m, 1 H) 4,50 (dd, J = 8,39, 3,51 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 2,82 - 2,95 (m, 1 H) 2,71 - 2,82 (m, 1 H).

Ejemplo 2 y Ejemplo 3

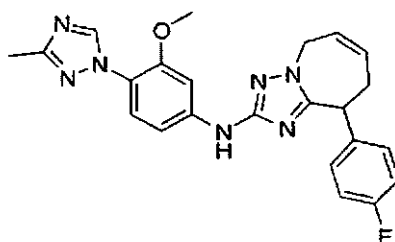
(S,Z)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R,Z)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Una mezcla racémica de (Z)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (40 mg del Ejemplo 1) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 15,7 mg de pico A (ejemplo 2) y 17,3 mg de pico B (ejemplo 3). Procedimiento de SFC: Chiralpak AD-H (30 x 250 mm, 5 μ M), metanol al 35 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, 70 ml/min, absorbancia 220 nm, t_R (pico A) 28,6 min, t_R (pico B) 41,5 min. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 2 y 3) no se determinó. Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los de la mezcla racémica (ejemplo 1).

Ejemplo 4

(Z)-9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



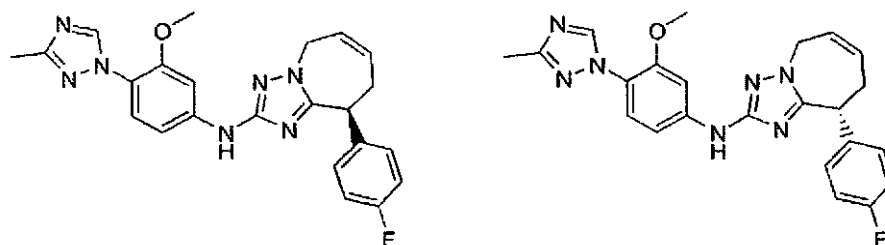
Etapa A: Se acoplaron 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato, (1,928 g, 6,95 mmol, de la preparación F) y ácido 2-(4-fluorofenil)pent-4-enoico (1,62 g, 8,34 mmol, de la preparación AA) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 1, para dar N'-2-(4-fluorofenil)pent-4-enoil-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)carbamidotioato de metilo (1,62 g, 3,57 mmol, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 454,2.

Etapa B: Se hizo reaccionar N'-2-(4-fluorofenil)pent-4-enoil-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)carbamidotioato de metilo (0,62 g, 1,367 mmol) con alilhidrazina (solución al 70 % en agua, 0,55 ml, 5,47 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa B del Ejemplo 1 para proporcionar 1-alil-5-(1-(4-fluorofenil)but-3-enil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina. El producto purificado se disolvió en TFA al 0,1 %/diclorometano y se concentró de nuevo, para dar 1-alil-5-(1-(4-fluorofenil)but-3-enil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina, sal TFA (446 mg, 0,692 mmol, rendimiento del 51 %) en forma de un residuo sólido transparente. CL-EM (M+H)⁺ = 560,3.

Etapa C: Se sometió 1-alil-5-(1-(4-fluorofenil)but-3-enil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina, sal TFA (446 mg, 0,971 mmol) a un procedimiento de metátesis de cierre de anillo análogo al de la Etapa C del Ejemplo 1 (120 °C, 3 h, Catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª Generación al 25 % en moles), para dar (Z)-9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (26 mg, 0,059 mmol, rendimiento del 6,08 %) en forma de un residuo transparente. CL-EM (M+H)⁺ = 432,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 9,27 (s a, 1 H) 8,90 (s a, 1 H) 7,64 (dd, J = 8,85, 3,05 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,06 - 7,14 (m, 3 H) 6,08 (d, J = 6,10 Hz, 1 H) 5,94 (dd, J = 10,38, 4,27 Hz, 1 H) 4,89 (d, J = 17,70 Hz, 1 H) 4,58 - 4,65 (m, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 2,94 - 3,05 (m, 1 H) 2,80 - 2,94 (m, 2 H) 2,57 (s, 3 H).

Ejemplo 5 y Ejemplo 6

(S,Z)-9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R,Z)-9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



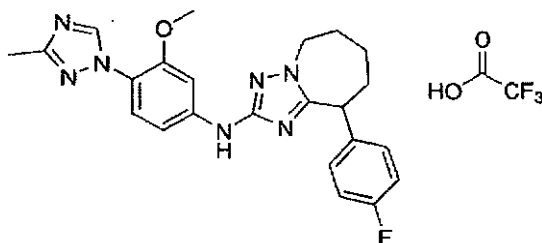
5

Etapa A: Una mezcla racémica de (Z)-9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (26 mg del Ejemplo 4) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 12 mg de pico A (ejemplo 5) y 12 mg de pico B (ejemplo 6). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 250 mm, 5 μ M), metanol al 20 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 8,2 min, t_R (pico B) 11,7 min. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 5 y 6) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos. CL-EM (M+H)⁺ = 432,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,44 (s, 1 H) 7,51 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,25 (dd, J = 8,70, 5,34 Hz, 2 H) 7,04 (t, J = 8,55 Hz, 2 H) 6,84 (dd, J = 8,55, 2,14 Hz, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 5,94 - 6,03 (m, 1 H) 5,83 - 5,94 (m, 1 H) 4,84 (ddd, J = 17,78, 4,35, 1,98 Hz, 1 H) 4,61 (ddd, J = 17,78, 4,96, 1,68 Hz, 1 H) 4,50 (dd, J = 8,24, 3,66 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 2,70 - 2,90 (m, 2 H) 2,48 (s, 3 H).

15

Ejemplo 7

2,2,2-Trifluoroacetato de 9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

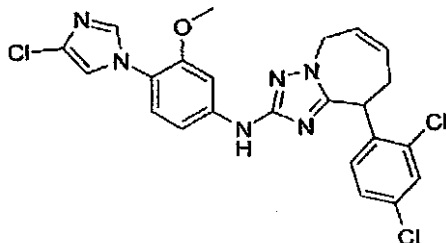


Etapa A: Se añadió paladio al 10 %-carbono (2 mg, 0,019 mmol) a una solución de (Z)-9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (11 mg, 0,025 mmol) en metanol (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco. Después, el matraz se lavó abundantemente con hidrógeno de un globo y se dejó en agitación durante 16 h en el globo de hidrógeno. El contenido de la reacción en bruto se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA), para dar 9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina, TFA (5,4 mg, 9,86 μ mol, rendimiento del 39 %). CL-EM (M+H)⁺ 434,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 9,96 (s a, 1 H) 8,95 (s a, 1 H) 7,64 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 7,38 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,14 (dd, J = 8,85, 2,14 Hz, 1 H) 7,01 - 7,12 (m, 4 H) 4,50 (d, J = 6,10 Hz, 1 H) 4,30 - 4,45 (m, 1 H) 4,15 - 4,30 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 2,55 (s, 3 H) 2,36 (d, J = 7,32 Hz, 1 H) 2,13 (d, J = 14,65 Hz, 1 H) 1,94 (s a, 4 H).

30

Ejemplo 8

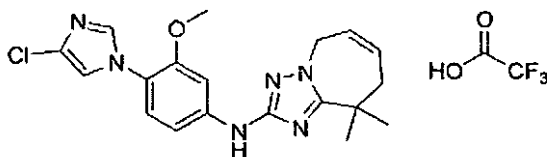
(Z)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-diclorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



- 5 Etapa A: Se acoplaron 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotoato de metilo, yodhidrato, (800 mg, 2,70 mmol, de la preparación F) y ácido 2-(2,4-diclorofenil)pent-4-enoico (661 mg, 2,70 mmol, de la preparación AB) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 1, para dar N'-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil-N-(2-(2,4-diclorofenil)pent-4-enoil)carbamidotoato de (Z)-metilo (1,4 g, rendimiento del 100 %) en forma de un residuo de color amarillo oscuro. CL-EM (M+H)⁺ 522,99,
- 10 Etapa B: Se hizo reaccionar N-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil-N'-(2-(2,4-diclorofenil)pent-4-enoil)carbamidotoato de metilo (1,5 g, 2,86 mmol) con alilhidrazina (solución al 70 % en agua, 3,83 g, 37,2 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa B del Ejemplo 1 para proporcionar 1-alil-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-5-(1-(2,4-diclorofenil)but-3-enil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (450 mg, rendimiento del 26 %) en forma de un residuo sólido transparente. CL-EM (M+H)⁺ = 531,1.
- 15 Etapa C: Se sometió 1-alil-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-5-(1-(2,4-diclorofenil)but-3-enil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (450 mg, 0,094 mmol) a un procedimiento de metátesis de cierre de anillo análogo al de la Etapa C del Ejemplo 1 (160 °C, 15 min, Catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª Generación al 25 % en moles), para dar (Z)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-diclorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (64,5 mg, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro. CL-EM (M+H)⁺ = 501,1. RMN de ¹H
- 20 (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,51 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 7,09 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,02 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 6,80 (dd, J = 8,39, 2,29 Hz, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 5,99 - 6,10 (m, 2 H) 4,81 - 5,01 (m, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 2,78 - 2,97 (m, 1 H) 2,58 - 2,78 (m, 1 H).

Ejemplo 9

- 25 2,2,2-Trifluoroacetato de (Z)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9,9-dimetil-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

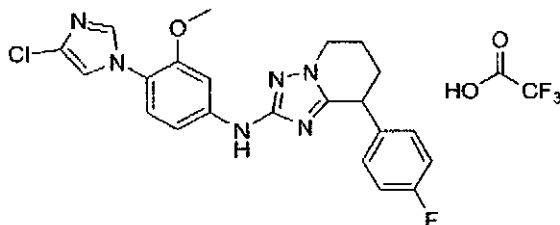


- 30 Etapa A: Se acoplaron 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotoato de metilo, yodhidrato, (183 mg, 0,618 mmol, de la preparación A) y ácido 2,2-dimetilpent-4-enoico (79 mg, 0,618 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 1, para dar N-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil-N'-(2,2-dimetilpent-4-enoil)carbamidotoato de metilo (251 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un residuo de color amarillo oscuro. El producto en bruto se usó sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 407,13.
- 35 Etapa B: Se hizo reaccionar N-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil-N'-(2,2-dimetilpent-4-enoil)carbamidotoato de metilo (251 mg, 0,617 mmol) con alilhidrazina (solución al 70 % en agua, 578 mg, 8,02 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa B del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH, agua, TFA) para proporcionar 1-alil-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-5-(2-metilpent-4-en-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina, TFA (35 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un residuo sólido transparente. CL-EM (M+H)⁺ = 413,07.
- 40 Etapa C: Se sometió 1-alil-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-5-(2-metilpent-4-en-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (82 mg, 0,199 mmol) a un procedimiento de metátesis de cierre de anillo análogo al de la Etapa C del Ejemplo 1 (160 °C, 30 min, Catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª Generación al 35 % en moles), para dar 19 mg (rendimiento del 16 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo oscuro. CL-EM (M+H)⁺ = 385,10. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,32 - 1,62 (m, 6 H) 2,55 (d, J = 6,41 Hz, 2 H) 3,79 - 3,92 (m, 3

H) 4,90 (d, $J = 5,19$ Hz, 2 H) 6,11 - 6,18 (m, 1 H) 6,18 - 6,26 (m, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 2 H) 7,28 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 11,14 (s, 1 H).

Ejemplo 10

5 2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

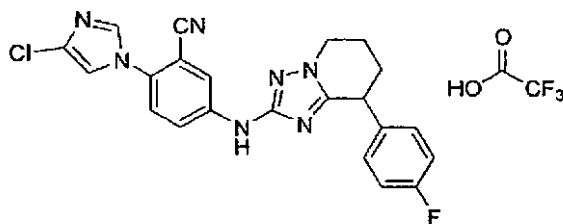


10 Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (500 mg, 1,685 mmol, de la preparación A) y ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoico (583 mg, 2,53 mmol) de la preparación AC) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 1, para dar N-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil-N'-(5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoil)carbamidotioato de metilo (390 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 509,2.

15 Etapa B: Se añadió hidrazina (1,53 ml, 0,766 mmol) a un recipiente de reacción a alta presión cargado con una solución de N-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil-N'-(5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoil)carbamidotioato de metilo (195 mg, 0,383 mmol) en etanol absoluto (5 ml). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA), para dar 2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (16 mg, rendimiento del 7 %). CL-EM (M+H)⁺ 439,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10,11 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,19 (s, 2 H) 7,05 - 7,17 (m, 5 H) 4,25 - 4,37 (m, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 2,39 - 2,51 (m, 1 H) 2,28 - 2,39 (m, 1 H) 2,15 - 2,26 (m, 1 H) 2,04 - 2,15 (m, 1 H).

Ejemplo 11

2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-(8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)benzonitrilo

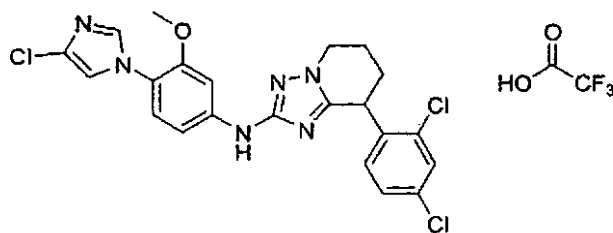


25 Etapa A: Se acoplaron 3-ciano-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (500 mg, 1,249 mmol, de la preparación G) y ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoico (432 mg, 1,874 mmol, de la preparación AC) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 1, para dar N'-5-cloro-2-(4-fluorofenil) pentanoil-N-(3-ciano-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)carbamidotioato de metilo (606 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 485,2.

30 Etapa B: Se hizo reaccionar N'-5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoil-N-(3-ciano-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)carbamidotioato de metilo (606 mg, 1,250 mmol) con hidrazina (5,00 ml, 2,499 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa B del Ejemplo 9, para dar 5-(8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo, TFA (36 mg, 0,062 mmol, rendimiento del 4,96 %) en forma de un sólido de color beige. CL-EM (M+H)⁺ 415,17. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10,17 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,20 (d, $J = 2,44$ Hz, 1 H) 7,60 - 7,67 (m, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 1 H) 7,11 - 7,19 (m, 2 H) 7,08 (t, $J = 8,55$ Hz, 2 H) 4,20 - 4,38 (m, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,39 - 2,48 (m, 1 H) 2,28 - 2,39 (m, 1 H) 2,14 - 2,25 (m, 1 H) 2,03 - 2,13 (m, 1 H).

Ejemplo 12

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(2,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

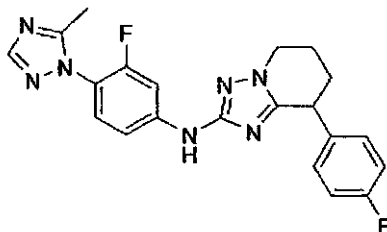


Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidotioato de metilo (150 mg, 0,353 mmol, de la preparación X) y ácido 5-cloro-2-(2,4-diclorofenil)pentanoico (99 mg, 0,353 mmol, de la preparación X) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 1, para dar N-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil-N'-(5-cloro-2-(2,4-diclorofenil)pentanoil)carbamidotioato de metilo (198 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un residuo de color amarillo oscuro. CL-EM (M+H)⁺ 561,03.

Etapa B: Se hizo reaccionar N-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil-N'-(5-cloro-2-(2,4-diclorofenil)pentanoil)carbamidotioato de metilo (198 mg, 0,353 mmol) con hidrazina (1,413 ml, 0,707 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa B del Ejemplo 9, para dar 2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(2,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (26 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 14 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 490,9. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,43 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,19 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 6,85 - 6,97 (m, 2 H) 6,66 (s, 1 H) 4,58 (t, J = 6,87 Hz, 1 H) 4,14 - 4,26 (m, 2 H) 3,76 - 3,84 (m, 3 H) 2,34 (d, J = 9,46 Hz, 1 H) 2,07 - 2,23 (m, 2 H) 1,93 - 2,05 (m, 1 H) 1,56 (s, 1 H).

Ejemplo 13

N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

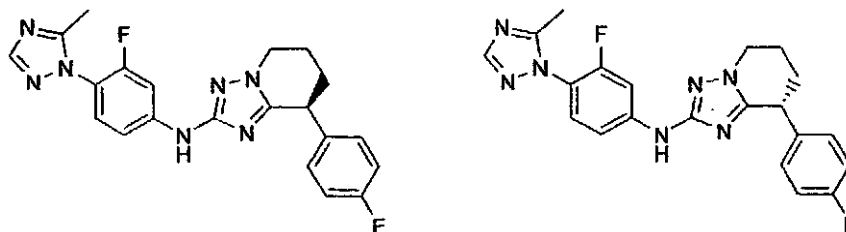


Etapa A: Una solución de N-etildisopropilamina (1,29 ml, 7,39 mmol) en DMF (15 ml) se añadió a un matraz de fondo redondo de 500 ml cargado con una mezcla de yodhidrato de 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo (1,16 g, 2,96 mmol, de la preparación Q), ácido 2-(4-fluorofenil)pent-4-enoico (0,750 g, 3,25 mmol, de la preparación AC), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,905 g, 5,91 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,133 g, 5,91 mmol). La mezcla resultante se agitó magnéticamente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h a ta. A la solución de reacción se le añadió hidrazina (0,372 ml, 11,84 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para dar 5-(4-cloro-1-(4-fluorofenil)butil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (1,02 g, 2,298 mmol, rendimiento del 78 %). CL-EM (M+H)⁺ 443,3, pureza de ~50 % por integración UV. El aislado se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa B: Una solución de 5-(4-cloro-1-(4-fluorofenil)butil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (1,02 g, 2,30 mmol), yoduro sódico (1,38 g, 9,19 mmol) y diisopropiletilamina (0,40 ml, 2,30 mmol) en acetona (10 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-80 %/cloroformo, gradiente lineal). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, para dar 365 mg de un sólido. El sólido se recrystalizó en etanol y se secó al vacío, para dar 220 mg (rendimiento del 23 %) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 408,3. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,96 (s, 1 H) 7,68 (dd, J = 12,51, 2,44 Hz, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 1 H) 7,15 (dd, J = 8,55, 5,49 Hz, 2 H) 7,01 - 7,10 (m, 3 H) 6,89 (s, 1 H) 4,19 - 4,29 (m, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,31 - 2,38 (m, 1 H) 2,18 - 2,28 (m, 1 H) 2,06 - 2,17 (m, 1 H) 1,94 - 2,06 (m, 1 H).

Ejemplo 14 y Ejemplo 15

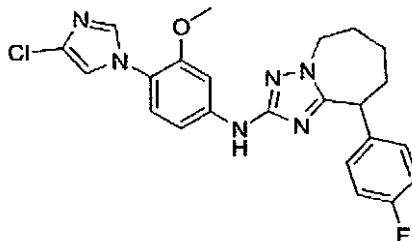
(S)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y (R)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



Etapla A: Una mezcla racémica de N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8- tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (185 mg, del ejemplo 13) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 87 mg de pico A (ejemplo 14) y 87 mg de pico B (ejemplo 15). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 250 mm, 5 μ M), metanol al 15 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 7,0 min, t_R (pico B) 11,8 min. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 14 y 15) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (ejemplo 13).

Ejemplo 16

N-(4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

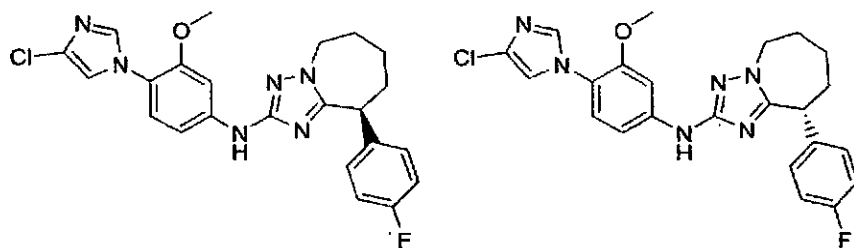


Etapla A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (4,0 g, 13,48 mmol, de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoico (3,63 g, 14,83 mmol, de la preparación AC) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (1,69 ml, 53,9 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13, para dar 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (5,2 g, 10,63 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido espumoso de color rojizo. CL-EM (M+H)⁺ 489,1. El aislado en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapla B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (5,2 g, 10,63 mmol, yoduro sódico (7,96 g, 53,1 mmol) y diisopropiletilamina (1,86 ml, 10,6 mmol) en acetona (100 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-80 %/cloroformo, gradiente lineal). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, para dar 1,9 g de un sólido espumoso de color rosa. El sólido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano y se secó al vacío, para dar 710 mg (rendimiento del 15 %) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco. Las aguas madre se concentraron de nuevo y se cristalizaron en etanol, para dar 230 mg más (rendimiento del 5 %) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 453,3. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,51 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,16 (dd, J = 8,70, 5,34 Hz, 2 H) 7,03 - 7,11 (m, 3 H) 7,02 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J = 8,55, 2,14 Hz, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 4,20 - 4,30 (m, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 2,16 - 2,28 (m, 1 H) 2,06 - 2,15 (m, 1 H) 1,99 - 2,06 (m, 1 H) 1,92 - 1,99 (m, 1 H) 1,79 - 1,92 (m, 2 H).

Ejemplo 17 y Ejemplo 18

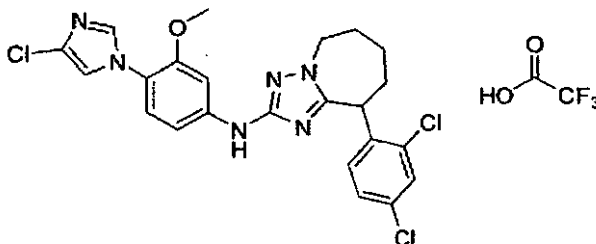
(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Una mezcla racémica de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (116 mg del Ejemplo 16) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 36 mg de pico A (ejemplo 17) y 37 mg de pico B (ejemplo 18). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 250 mm, 5 μ M), metanol al 25 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, 70 ml/min, absorbancia 220 nm, t_R (pico A) 8,7 min, t_R (pico B) 13,7 min. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 17 y 18) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el ejemplo 16).

Ejemplo 19

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-diclorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina 2,2,2-trifluoroacetato

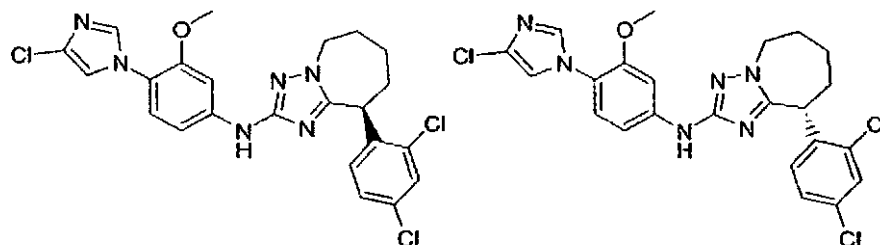


Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (500 mg, 1,685 mmol, de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(2,4-diclorofenil)hexanoico (498 mg, 1,685 mmol, de la preparación AG) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,212 ml, 6,74 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40-100 %/cloroformo), para dar 5-(5-cloro-1-(2,4-diclorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (173 mg, 0,272 mmol, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido espumoso de color rosa. CL-EM (M+H)⁺ 539,0.

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(2,4-diclorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (173 mg, 0,320 mmol), yoduro sódico (240 mg, 1,60 mmol) y diisopropiletilamina (0,112 ml, 0,640 mmol) en acetona (4 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH, agua, TFA), para dar 58 mg (rendimiento del 29 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 505,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 9,47 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,47 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J = 8,24, 2,14 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,23 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,04 - 7,07 (m, 2 H) 4,49 - 4,61 (m, 2 H) 4,29 (dd, J = 14,04, 10,38 Hz, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 2,25 - 2,31 (m, 1 H) 2,11 - 2,24 (m, 3 H) 1,80 - 1,98 (m, 2 H).

Ejemplo 20 y Ejemplo 21

(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-diclorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-diclorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



5

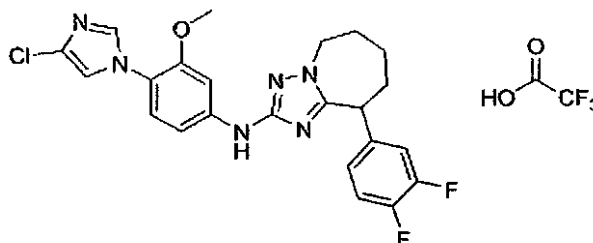
Etapa A: Una mezcla racémica de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (83 mg del Ejemplo 19) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 25 mg de pico A (ejemplo 20) y 33 mg de pico B (ejemplo 21). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 250 mm, 5 μ M), metanol al 20 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 14,5 min, t_R (pico B) 19,4 min. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 20 y 21) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos. CL-EM (M+H)⁺ 505,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,50 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,08 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,01 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 6,75 (dd, J = 8,55, 2,14 Hz, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 4,54 (dd, J = 10,38, 2,44 Hz, 1 H) 4,49 (dd, J = 14,04, 5,19 Hz, 1 H) 4,20 (dd, J = 14,04, 10,38 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 2,17 - 2,29 (m, 1 H) 2,00 - 2,17 (m, 3 H) 1,75 - 1,94 (m, 2 H).

10

15

Ejemplo 22

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



20

25

Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamiidato de metilo, yodhidrato (500 mg, 1,69 mmol, de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(3,4-difluorofenil)hexanoico (443 mg, 1,69 mmol, de la preparación AG) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,211 ml, 6,74 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40-100 %/cloroformo), para dar 5-(5-cloro-1-(3,4-difluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (100 mg, 0,197 mmol, rendimiento del 12 %) en forma de un residuo de color amarillo. CL-EM (M+H)⁺ 507,1.

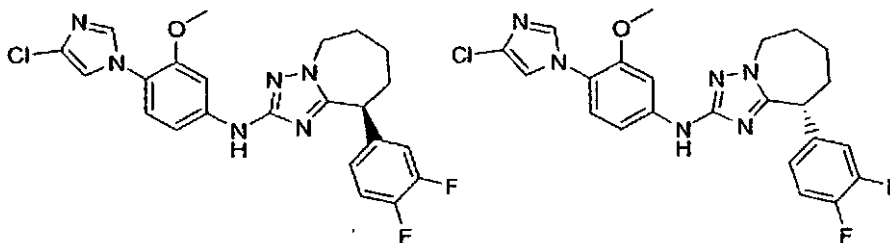
30

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(3,4-difluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (100 mg, 0,197 mmol), yoduro sódico (148 mg, 0,985 mmol) y diisopropiletilamina (0,069 ml, 0,394 mmol) en acetona (4 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH, agua, TFA), para dar 65 mg (rendimiento del 54 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (M+H)⁺ 471,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10,24 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,16 - 7,26 (m, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 6,93 - 7,03 (m, 1 H) 6,84 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 4,46 (d, J = 6,71 Hz, 1 H) 4,36 - 4,43 (m, 1 H) 4,27 - 4,36 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 2,26 - 2,43 (m, 1 H) 2,14 - 2,26 (m, 1 H) 1,90 - 2,10 (m, 4H).

35

Ejemplo 23 y Ejemplo 24

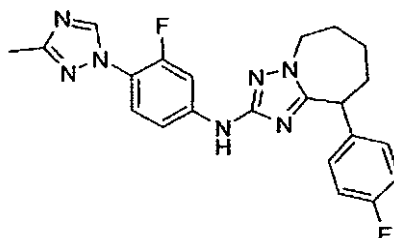
(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Una mezcla racémica de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina 2,2,2-trifluoroacetato (415 mg del Ejemplo 22) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 191 mg de pico A (ejemplo 23) y 188 mg de pico B (ejemplo 24). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 250 mm, 5 μ M), metanol al 20 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 11,7 min, t_R (pico B) 16,4 min. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 23 y 24) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos. CL-EM (M+H)⁺ 471,3. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,52 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,12 - 7,20 (m, 1 H) 7,10 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,03 - 7,09 (m, 1 H) 7,02 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 6,88 - 6,95 (m, 1 H) 6,84 (dd, J = 8,55, 2,14 Hz, 1 H) 6,59 (s, 1 H) 4,17 - 4,31 (m, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 2,09 - 2,18 (m, 2 H) 2,02 - 2,08 (m, 1 H) 1,94 - 2,00 (m, 1 H) 1,80 - 1,92 (m, 2 H).

Ejemplo 25

N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

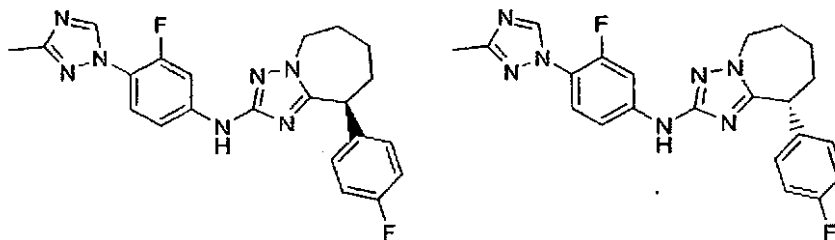


Etapa A: Se acoplaron 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (1,50 g, 3,81 mmol, de la preparación Q) y ácido 6-cloro-2-(3,4-difluorofenil)hexanoico (1,03 g, 4,20 mmol, de la preparación AE) [la N-metilmorfolina (2,10 ml, 19,1 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,600 ml, 19,1 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 458,2.

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (1,75 g, 3,81 mmol), yoduro sódico (2,86 g, 19,1 mmol) y diisopropiletilamina (3,33 ml, 19,1 mmol) en acetona (50 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. Se añadió agua (250 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Al residuo se le añadió etanol (50 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. El sólido se recogió por filtración al vacío, para dar 720 mg (rendimiento del 43 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 422,5. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 13,9, 2,3 Hz, 1 H), 7,59 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,5, 5,2 Hz, 2 H), 6,97 - 7,11 (m, 3 H), 6,90 (s, 1 H), 4,19 - 4,39 (m, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,16 - 2,32 (m, 1 H), 2,06 - 2,15 (m, 1 H), 1,84 - 2,03 (m, 4 H).

Ejemplo 26 y Ejemplo 27

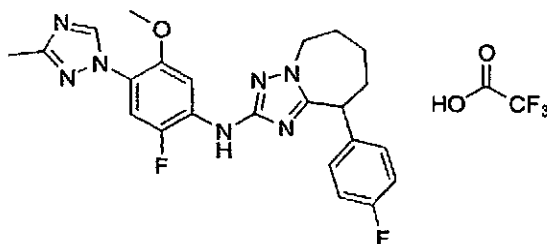
(S)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Una mezcla racémica de N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (350 mg del Ejemplo 25) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 145 mg de pico A (primero en eluir, ejemplo 26) y 146 mg de pico B (segundo en eluir, ejemplo 27). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 150 mm, 5 μ m), metanol al 15 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 85 ml/min, absorbancia 268 nm. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 26 y 27) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 25).

Ejemplo 28

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

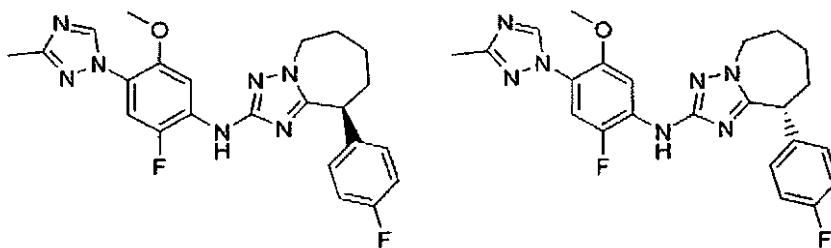


Etapa A: Se acoplaron 2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (0,485 g, 1,642 mmol, de la preparación B) y ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoico (0,442 g, 1,806 mmol, de la preparación AE) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,206 ml, 6,56 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-95 %/cloroformo), para dar 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (97 mg, 0,20 mmol, rendimiento del 12 %). CL-EM (M+H)⁺ 488,2.

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (97 mg, 0,199 mmol), yoduro sódico (149 mg, 0,994 mmol) y diisopropiletilamina (0,035 ml, 0,199 mmol) en acetona (5 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA), para dar 45 mg (rendimiento del 38 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 452,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d), δ ppm 9,41 (s, 1 H) 9,22 (s a, 1 H) 8,11 (d, J = 7,32 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 10,99 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 2,75 Hz, 2 H) 7,08 (s, 2 H) 4,46 - 4,53 (m, 1 H) 4,39 (d, J = 14,34 Hz, 1 H) 4,19 - 4,32 (m, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 2,26 - 2,44 (m, 1 H) 2,16 (d, J = 13,73 Hz, 1 H) 1,97 (s a, 4 H).

Ejemplo 29 y Ejemplo 30

(S)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



5

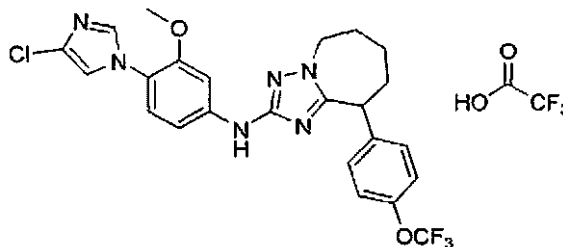
Etapa A: Una mezcla racémica de N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (130 mg, 0,288 mmol, del Ejemplo 28) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 60 mg de pico A (ejemplo 29) y 60 mg de pico B (ejemplo 30). Procedimiento de SFC: Chiralpak AD-H (30 x 250 mm, 5 μ M), metanol al 20 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 12 min, t_R (pico B) 16 min. La estereoquímica absoluta del ejemplo 29 se determinó que era 9-(S) mediante análisis de rayos X de cristal único usando la técnica de dispersión anómala. La estereoquímica absoluta del ejemplo 30 se asignó como 9-(R) por defecto. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos. CL-EM (M+H)⁺ 452,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,55 (s, 1 H) 8,10 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 11,58 Hz, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 2 H) 7,02 - 7,12 (m, 2 H) 6,86 (d, J = 3,27 Hz, 1 H) 4,15 - 4,35 (m, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 1,95 - 2,15 (m, 4 H) 1,81 - 1,92 (m, 2 H).

10

15

Ejemplo 31

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



20

25

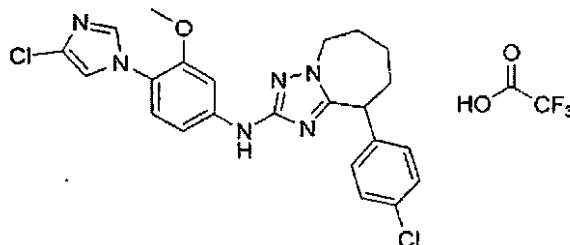
Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (500 mg, 1,69 mmol, de la preparación B) y ácido 6-cloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)hexanoico (523 mg, 1,685 mmol, de la preparación A) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,211 ml, 6,74 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40-100 %/cloroformo), para dar 5-(5-cloro-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (80 mg, 0,14 mmol, rendimiento del 9,0 %) en forma de un residuo de color amarillo. CL-EM (M+H)⁺ 555,1.

30

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (80 mg, 0,144 mmol), yoduro sódico y diisopropiletilamina en acetona (2 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA), para dar 34 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. CL-EM (M+H)⁺ 519,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,32 (s, 1 H) 7,23 (s, 2 H) 7,14 (d, J = 8,24 Hz, 3 H) 7,05 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 4,15 - 4,28 (m, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 2,27 - 2,41 (m, 1 H) 2,07 - 2,24 (m, 1 H) 1,85 - 2,03 (m, 4 H).

Ejemplo 32

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

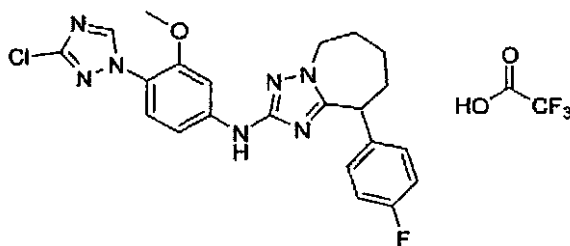


- 5 Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (500 mg, 1,69 mmol, de la preparación B) y ácido 6-cloro-2-(4-clorofenil)hexanoico (440 mg, 1,685 mmol, de la preparación AH) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,212 ml, 6,74 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40-100 %/cloroformo), para dar 5-(5-cloro-1-(4-clorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (180 mg, 0,356 mmol, rendimiento del 21 %) en forma de un residuo incoloro. CL-EM (M+H)⁺ 505,1.

- 15 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-clorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (180 mg, 0,356 mmol), yoduro sódico (267 mg, 1,78 mmol) y diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,71 mmol) en acetona (4 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA), para dar 53 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 469,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10,24 (s, 1 H) 7,98 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,40 (m, J = 8,55 Hz, 2 H) 7,31 (d, J = 1,22 Hz, 1 H) 7,16 - 7,21 (m, 2 H) 7,11 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,02 (m, J = 8,55 Hz, 2 H) 4,55 (dd, J = 7,17, 2,59 Hz, 1 H) 4,42 (dd, J = 14,95, 6,41 Hz, 1 H) 4,22 (dd, J = 14,34, 9,16 Hz, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 2,43 (ddd, J = 14,80, 7,32, 7,17 Hz, 1 H) 2,09 - 2,22 (m, 1 H) 1,87 - 2,04 (m, 4 H).

Ejemplo 33

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

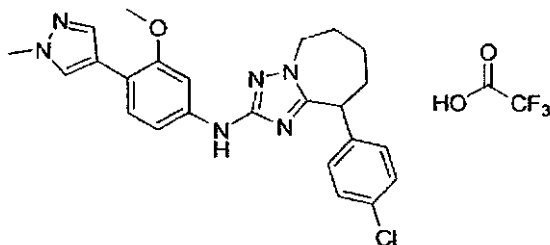


- 25 Etapa A: Se acoplaron 4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (0,362 g, 1,22 mmol, de la preparación E) y ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoico (0,327 g, 1,337 mmol, de la preparación AE) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,153 ml, 4,88 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. La mezcla de reacción en bruto se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). A la fase orgánica se le añadió hexano (30 ml) y la solución resultante se lavó repetidamente con agua (2 x 250 ml) para retirar la DMF. La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para dar un residuo de color amarillo. El producto de reacción en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

- 35 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (598 mg, 1,22 mmol), yoduro sódico (731 mg, 4,88 mmol) y diisopropiletilamina (0,213 ml, 1,22 mmol) en acetona (10 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-70 %/cloroformo, gradiente lineal). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron. El producto se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA), para dar 27 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 454,3. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,52 (s, 1 H) 7,60 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 6,71 Hz, 5 H) 4,46 (dd, J = 7,93, 2,14 Hz, 1 H) 4,30 - 4,42 (m, 1 H) 4,17 - 4,30 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 2,27 - 2,43 (m, 1 H) 2,07 - 2,24 (m, 1 H) 1,86 - 2,02 (m, 4 H).

Ejemplo 34

2,2,2-Trifluoroacetato de 9-(4-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



5 Etapa A: Se acoplaron yodhidrato de N'-3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilcarbamidotioato de metilo (700 mg, 1,73 mmol) y ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoico (424 mg, 1,73 mmol) usando procedimientos y métodos de purificación análogos a los de la Etapa A del Ejemplo 1, para dar N-6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoil-N'-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)carbamidotioato de metilo (103 mg, 0,205 mmol, rendimiento del 11 %). CL-EM (M+H)⁺ 503,3.

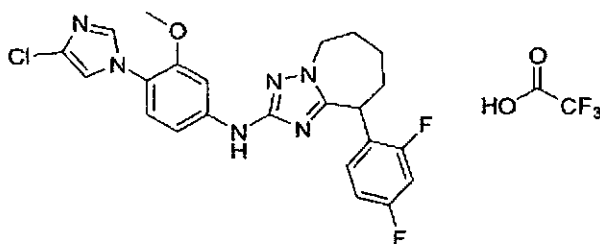
10 Etapa B: Se hizo reaccionar N-6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoil-N'-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)carbamidotioato de metilo (100 mg, 0,199 mmol) con hidrazina usando procedimientos análogos a los de la Etapa B del ejemplo 10, para dar 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (39 mg, 0,83 mmol, rendimiento del 42 %). CL-EM (M+H)⁺ 469,2.

15 Etapa C: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (39 mg, 0,083 mmol), yoduro sódico (50 mg, 0,33 mmol), diisopropiletilamina (21 mg, 0,17 mmol) en acetona (3 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 3 h. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA), para dar 21 mg (rendimiento del 57 %) del compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ 469,3. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,77 (s, 1 H) 7,39 (dd, J = 8,24, 5,19 Hz, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,22 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,07 (t, J = 8,55 Hz, 3 H) 6,69 - 6,84 (m, 2 H) 4,08 (t, J = 7,93 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,54 (t, J = 6,56 Hz, 2 H) 2,19 - 2,36 (m, J = 14,73, 7,63, 7,44, 7,44 Hz, 1 H) 2,03 - 2,19 (m, 1 H) 1,77 - 1,91 (m, 2 H) 1,41 - 1,56 (m, 2 H).

20

Ejemplo 35

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



25 Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (500 mg, 1,685 mmol, de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(2,4-difluorofenil)hexanoico (443 mg, 1,69 mmol, de la preparación AG) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,211 ml, 6,74 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. El producto en bruto, 5-(5-cloro-1-(2,4-difluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (1,03 g, rendimiento del 100 %), se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 507,3.

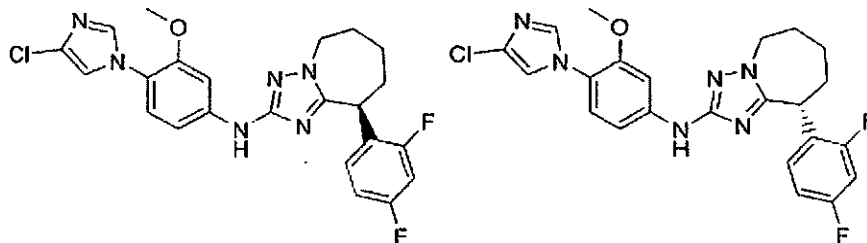
30

35 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(2,4-difluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (855 mg, 1,685 mmol), yoduro sódico (1,26 g, 8,43 mmol) y diisopropiletilamina (0,589 ml, 3,37 mmol) en acetona (20 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA), para dar 87 mg (rendimiento del 9 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM (M+H)⁺ 471,3. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 9,44 (s a, 1 H) 7,75 (d, J = 1,22 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,10 - 7,22 (m, 2 H) 7,01 - 7,07 (m, 2 H) 6,95 (td, J = 8,24, 2,14 Hz, 1 H) 6,90 (ddd, J = 10,61, 8,47, 2,59 Hz, 1 H) 4,47 - 4,57 (m, 1 H) 4,44 (d, J = 9,46 Hz, 1 H) 4,23 - 4,37 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 2,07 - 2,15 (m, 4 H) 1,82 - 2,01 (m, 2 H).

40

Ejemplo 36 y Ejemplo 37

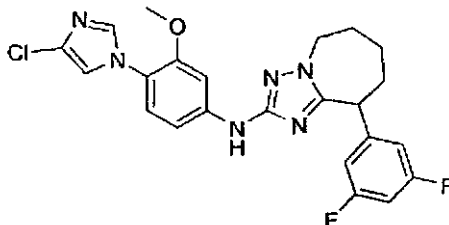
(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Una mezcla racémica de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (78 mg, 0,133 mmol, del Ejemplo 35) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 16 mg de pico A (ejemplo 36) y 18 mg de pico B (ejemplo 37). Procedimiento de SFC: Chiralcel OJ-H (30 x 250 mm, 5 µm), metanol al 15 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 14,4 min, t_R (pico B) 17,8 min. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 36 y 37) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos. CL-EM (M+H)⁺ 471,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,51 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,08 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,01 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 6,82 - 6,96 (m, 2 H) 6,79 (dd, J = 8,55, 2,44 Hz, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 4,40 - 4,51 (m, 1 H) 4,35 (dd, J = 9,77, 2,75 Hz, 1 H) 4,10 - 4,25 (m, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 2,00 - 2,13 (m, 4 H) 1,75 - 1,95 (m, 2 H).

Ejemplo 38

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

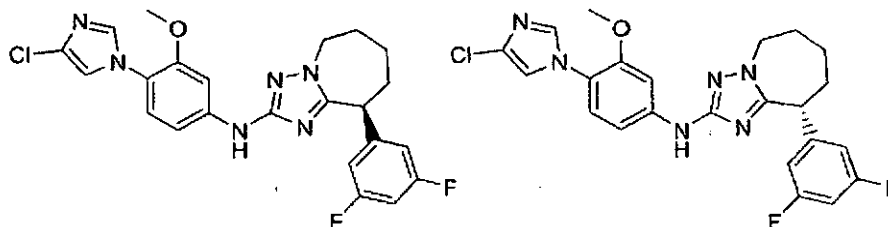


Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (500 mg, 1,69 mmol, de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(3,5-difluorofenil)hexanoico (443 mg, 1,69 mmol, de la preparación AL) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,211 ml, 6,74 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. El producto en bruto, 5-(5-cloro-1-(2,4-difluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,888 g, rendimiento del 100 %), se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 507,2.

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(3,5-difluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (855 mg, 1,685 mmol), yoduro sódico (1,26 g, 8,43 mmol) y diisopropiletilamina (0,589 ml, 3,37 mmol) en acetona (20 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA). El material purificado se cristalizó en metanol, para dar 34 mg (rendimiento del 4 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 471,3. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,52 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,03 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 6,84 (dd, J = 8,55, 2,44 Hz, 1 H) 6,70 - 6,80 (m, 3 H) 6,65 (s, 1 H) 4,18 - 4,32 (m, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 2,06 - 2,25 (m, 2 H) 1,84 - 2,03 (m, 4 H).

Ejemplo 39 y Ejemplo 40

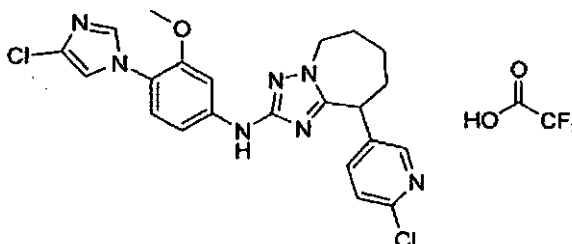
(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Una mezcla racémica de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (78 mg, 0,133 mmol, del Ejemplo 35) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 16 mg de pico A (ejemplo 36) y 18 mg de pico B (ejemplo 37). Procedimiento de SFC: Chiralpak AD-H (30 x 250 mm, 5 μ M), metanol al 30 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 21,8 min, t_R (pico B) 28,9 min. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (Ejemplos 39 y 40) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (Ejemplo 37).

Ejemplo 41

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(6-cloropiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

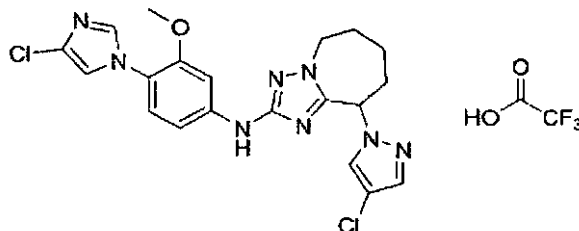


Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (500 mg, 1,69 mmol, de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(6-cloropiridin-3-il)hexanoico (442 mg, 1,69 mmol, de la preparación AJ) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,211 ml, 6,74 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40-100 %/cloroformo), para dar 5-(5-cloro-1-(6-cloropiridin-3-il)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (190 mg, 0,375 mmol, rendimiento del 23 %) en forma de una espuma rosa. CL-EM (M+H)⁺ 508,1.

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(6-cloropiridin-3-il)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (190 mg, 0,375 mmol), yoduro sódico (281 mg, 1,874 mmol) y diisopropiletilamina (0,065 ml, 0,375 mmol) en acetona (4 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA), para dar 94 mg (rendimiento del 42 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 470,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 9,20 (s a, 1 H) 8,27 (s a, 1 H) 7,88 (s a, 1 H) 7,47 - 7,57 (m, 1 H) 7,36 - 7,47 (m, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 1 H) 7,25 - 7,27 (m, 1 H) 7,11 - 7,20 (m, 1 H) 7,06 - 7,11 (m, 1 H) 7,01 - 7,06 (m, 2 H) 4,25 - 4,44 (m, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 2,10 - 2,23 (m, 4 H) 1,85 - 2,02 (m, 2 H).

Ejemplo 42

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

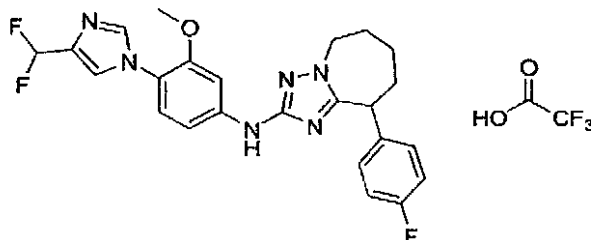


- 5 Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (500 mg, 1,69 mmol, de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)hexanoico (423 mg, 1,685 mmol, de la preparación AK) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,212 ml, 6,74 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13, para dar 5-(5-cloro-1-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxi-fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (956 mg, 1,93 mmol, rendimiento del 100 %). CL-EM (M+H)⁺ 497,2. Los productos en bruto se usaron en la siguiente etapa sin purificación.

- 15 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (836 mg, 1,686 mmol), yoduro sódico (1,26 g, 8,43 mmol) y diisopropiltilamina (0,589 ml, 3,37 mmol) en acetona (20 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA), para dar 55 mg (rendimiento del 42 %) del compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ 459,3. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,04 (s a, 1 H) 7,78 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 6,10 Hz, 2 H) 7,36 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,00 (dd, J = 8,55, 2,44 Hz, 1 H) 5,68 (dd, J = 7,17, 2,59 Hz, 1 H) 4,50 - 4,52 (m, 1 H) 4,35 - 4,40 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 2,46 - 2,58 (m, 1 H) 2,12 - 2,25 (m, 1 H) 1,88 - 2,08 (m, 4 H).

Ejemplo 43

- 20 2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

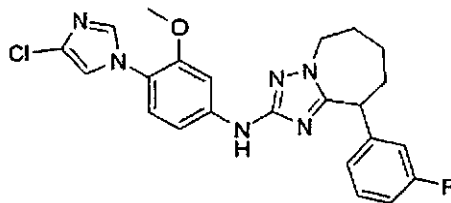


- 25 Etapa A: Se acoplaron yodhidrato de 4-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo (500 mg, 1,601 mmol, de la preparación N) y ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoico (392 mg, 1,601 mmol, de la preparación AH) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,201 ml, 6,40 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13, para dar 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(4-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxi-fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (821 mg, rendimiento del 100 %). CL-EM (M+H)⁺ 505,3. Los productos en bruto se usaron en la siguiente etapa sin purificación.

- 30 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(4-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (808 mg, 1,600 mmol), yoduro sódico (1,20 g, 8,00 mmol) y diisopropiltilamina (0,559 ml, 3,20 mmol) en acetona (20 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA), para dar 77 mg (rendimiento del 8 %) del compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ 469,33. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10,28 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,34 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,04 - 7,16 (m, 4 H) 6,89 (t, J = 55,09 Hz, 1 H) 4,54 (dd, J = 7,63, 2,14 Hz, 1 H) 4,35 - 4,46 (m, 1 H) 4,19 - 4,31 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 2,32 - 2,49 (m, 1 H) 2,09 - 2,23 (m, 1 H) 1,91 - 2,05 (m, 4 H).

Ejemplo 44

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

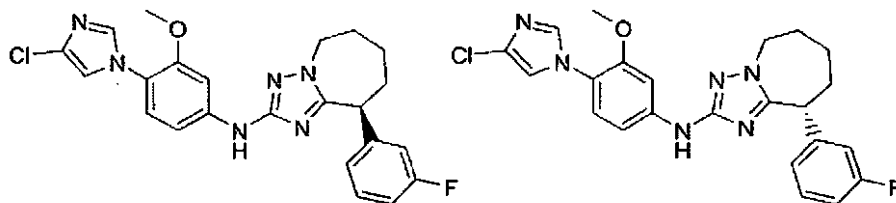


Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (1,5 g, 5,05 mmol, de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(3-fluorofenil)hexanoico (1,237 g, 5,05 mmol, de la preparación AO) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,636 ml, 20,25 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. El producto en bruto, 5-(5-cloro-1-(3-fluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,78 g, rendimiento del 100 %), se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 489,2.

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(3-fluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,47 g, 5,05 mmol), yoduro sódico (3,78 g, 25,2 mmol) y diisopropilamina (1,76 ml, 10,1 mmol) en acetona (40 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-35 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar 360 mg de un sólido de color blanquecino. El sólido se recrystalizó en EtOH, para dar 25 mg del compuesto del título. Las aguas madre se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA) para proporcionar 362 mg (rendimiento del 15 %) de la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título. Datos analíticos para la base libre: CL-EM (M+H)⁺ 453,3. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,50 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,31 (td, J = 7,93, 6,10 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 6,86 - 7,03 (m, 4 H) 6,81 (dd, J = 8,39, 2,29 Hz, 1 H) 6,59 (s, 1 H) 4,29 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 4,15 - 4,25 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 2,04 - 2,29 (m, 2 H) 1,75 - 2,03 (m, 4 H).

Ejemplo 45 y Ejemplo 46

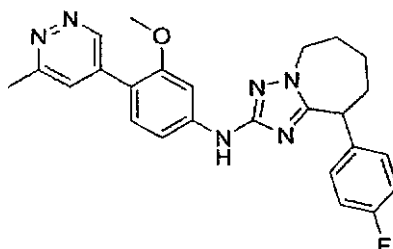
(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Una mezcla racémica de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina, TFA (360 mg, 0,635 mmol, del Ejemplo 44) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 157 mg de pico A (ejemplo 45) y 147 mg de pico B (ejemplo 46). Procedimiento de SFC: Chiralpak AD-H (30 x 250 mm, 5 μm), metanol al 30 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 21,8 min, t_R (pico B) 28,9 min. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 39 y 40) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (ejemplo 44).

Ejemplo 47

9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



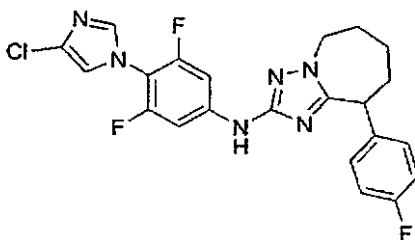
Etapa A: Se añadieron secuencialmente 1-hidroxibenzotriazol hidrato (184 mg, .20 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (223 mg, 1,163 mmol, de la preparación I), y N-etildisopropilamina (0,7 ml, 4,01 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoico (233 mg, 0,952 mmol, de la preparación AH) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 10 min y después se añadió yodhidrato de 3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenilcarbamidotioato de metilo (346 mg, 0,831 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/CH₂Cl₂, gradiente lineal), para dar N'-6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoil-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)carbamidotioato de metilo (190 mg, 0,369 mmol, rendimiento del 44,4 %). CL-EM (M+H)⁺ 515,4.

Etapa B: Se añadió hidrazina (0,05 ml, 1,593 mmol) a una solución de N'-6-cloro-2-(4-fluorofenil) hexanoil-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)carbamidotioato de metilo (190 mg, 0,369 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0-10 %/CH₂Cl₂, gradiente lineal), para dar 3-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (102 mg, 0,212 mmol, rendimiento del 58 %). CL-EM (M+H)⁺ 481,4.

Etapa C: Una mezcla de 3-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (102 mg, 0,212 mmol), carbonato potásico (117 mg, 0,848 mmol) y yoduro potásico (70,4 mg, 0,424 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 55 °C durante 5 h. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂, gradiente lineal), para dar 36 mg (rendimiento del 36 %) del compuesto del título en forma de un sólido. CL-EM (M+H)⁺ 455,3. RMN de ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 9,19 (s, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J = 8,09, 5,65 Hz, 2 H) 7,00 - 7,10 (m, 3 H) 4,34 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 4,14 - 4,30 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 2,11 - 2,26 (m, 1 H) 1,71 - 2,08 (m, 5 H).

Ejemplo 48

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3,5-difluorofenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Se acoplaron yodhidrato de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3,5-difluorofenilcarbamidotioato de metilo (0,306 g, 0,711 mmol, de la preparación J) y ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoico (0,226 g, 0,924 mmol, de la preparación A) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 47. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/CH₂Cl₂, gradiente lineal), para dar N-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-difluorofenil-N'-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoil)carbamidotioato de metilo (55 mg, 0,104 mmol, rendimiento del 15 %). CL-EM (M+H)⁺ 529,2.

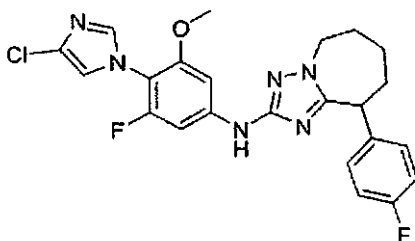
Etapa B: Se añadió hidrazina (0,003 ml, 0,104 mmol) a una solución de N'-6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoil-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)carbamidotioato de metilo (55 mg, 0,104 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0-10 %/CH₂Cl₂, gradiente lineal), para dar 3-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (43 mg, 0,087 mmol, rendimiento del 84 %),

CL-EM (M+H)⁺ 495,2.

Etapa C: Una mezcla de 3-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (40 mg, 0,081 mmol), carbonato potásico (11,2 mg, 0,081 mmol) y yoduro potásico (13 mg, 0,081 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 55 °C durante 5 h. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂, gradiente lineal), para dar 28 mg (rendimiento del 72 %) del compuesto del título en forma de un sólido. CL-EM (M+H)⁺ 459,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,49 (s, 1 H), 7,19 (d, J = 10,38 Hz, 2 H), 7,14 (dd, J = 8,55, 5,49 Hz, 2 H), 7,06 (t, J = 8,55 Hz, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 4,18 - 4,33 (m, 3 H), 2,15 - 2,28 (m, 1 H), 1,78 - 2,15 (m, 5 H).

Ejemplo 49

- 10 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



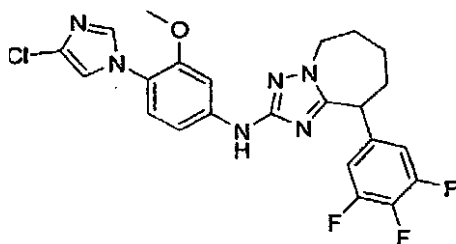
- 15 Etapa A: Se acoplaron yodhidrato de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-metoxifenilcarbamidatoato de metilo (180 mg, 0,407 mmol, de la preparación M) y ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoico (119 mg, 0,488 mmol, de la preparación AH) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 47. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal), para dar N-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-metoxifenil-N'-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoil)carbamidatoato de metilo (130 mg, 0,240 mmol, rendimiento del 59,0 %). CL-EM (M+H)⁺ 529,2.

- 20 Etapa B: Se añadió hidrazina (0,024 ml, 0,780 mmol) a una solución de N-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-metoxifenil-N'-(6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoil)carbamidatoato de metilo (130 mg, 0,240 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 507,2.

- 25 Etapa C: Una mezcla de 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (120 mg, 0,237 mmol), carbonato potásico (98 mg, 0,710 mmol) y yoduro potásico (58,9 mg, 0,355 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 60 °C durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/CH₂Cl₂, gradiente lineal), para dar 72 mg (rendimiento del 65 %) del compuesto del título en forma de un sólido. CL-EM (M+H)⁺ 471,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,41 (s, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,39, 5,34 Hz, 2 H), 7,03 - 7,06 (m, 3 H), 6,91 (s, 1 H), 6,89 (dd, J = 11,90, 2,14 Hz, 1 H), 4,28 (d, J = 7,32 Hz, 1 H), 4,23 (t, J = 4,88 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 2,15 - 2,26 (m, 1 H), 2,05 - 2,11 (m, 1 H), 1,79 - 2,03 (m, 4 H).

Ejemplo 50

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

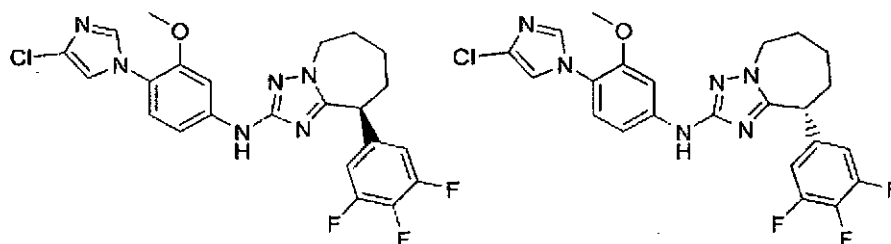


- 35 Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidatoato de metilo (1,5 g, 5,05 mmol, de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)hexanoico (1,419 g, 5,05 mmol, de la preparación AN) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,635 ml, 20,23 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. El producto en bruto, 5-(5-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,77 g, rendimiento del 100 %), se usó en la siguiente etapa sin purificación.
- 40 CL-EM (M+H)⁺ 525,3.

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxi-fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,66 g, 5,06 mmol), yoduro sódico (3,79 g, 25,3 mmol) y diisopropiletilamina (1,77 ml, 10,1 mmol) en acetona (40 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 35-50 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar 420 mg (rendimiento del 17 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. El sólido se recrystalizó en EtOH, para dar una muestra analítica. CL-EM (M+H)⁺ 489,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,52 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,03 (d, J = 1,22 Hz, 1 H) 6,79 - 6,92 (m, 3 H) 6,59 (s, 1 H) 4,24 - 4,35 (m, 1 H) 4,10 - 4,24 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 1,94 - 2,20 (m, 4 H) 1,78 - 1,94 (m, 2 H).

Ejemplo 51 y Ejemplo 52

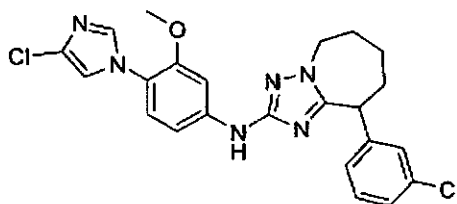
(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Una mezcla racémica de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (120 mg, del Ejemplo 50) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 33 mg de pico A (Ejemplo 51) y 42 mg de pico B (Ejemplo 52). Procedimiento de SFC: Chiralpak AD-H (30 x 250 mm, 5 μM), metanol al 25 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 30,9 min, t_R (pico B) 33,5 min. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 51 y 52) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (Ejemplo 50).

Ejemplo 53

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

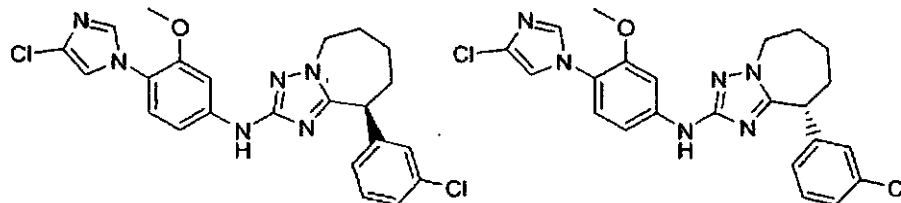


Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo (1,5 g, 5,05 mmol, de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(3-clorofenil)hexanoico (1,320 g, 5,05 mmol, de la preparación AP) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,635 ml, 20,23 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. El producto en bruto, 5-(5-cloro-1-(3-clorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,78 g, rendimiento del 100 %), se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 507,2.

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(3-clorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (3,79 g, 25,3 mmol), yoduro sódico (3,79 g, 25,3 mmol) y diisopropiletilamina (1,77 ml, 10,1 mmol) en acetona (40 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-35 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar 689 mg (rendimiento del 28 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. El sólido se recrystalizó en EtOH, para dar una muestra analítica. CL-EM (M+H)⁺ 469,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,51 (d, J = 1,22 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 2 H) 7,02 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J = 8,55, 2,44 Hz, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 4,27 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1 H) 4,24 (dd, J = 5,95, 4,12 Hz, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 2,17 - 2,30 (m, 1 H) 2,06 - 2,15 (m, 1 H) 1,79 - 2,06 (m, 4 H).

Ejemplo 54 y Ejemplo 55

(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



5

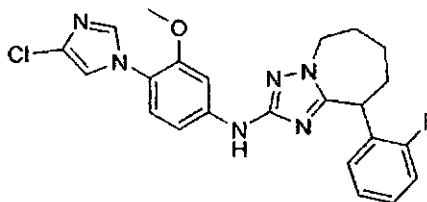
Etapa A: Una mezcla racémica de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina, sal TFA (336 mg, 0,576 mmol, del Ejemplo 53) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 37 mg de pico A (ejemplo 54) y 42 mg de pico B (ejemplo 55). Procedimiento de SFC: Chiralpak AD-H (30 x 250 mm, 5 μ M), metanol al 40 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 19,8 min, t_R (pico B) 32,2 min. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 54 y 55) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 53).

10

Ejemplo 56

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

15



Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo (1,5 g, 5,05 mmol, de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(2-fluorofenil)hexanoico (1,24 g, 5,05 mmol, de la preparación AQ) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,635 ml, 20,2 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. El producto en bruto, 5-(5-cloro-1-(2-fluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,68 g, rendimiento del 100 %), se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 489,2.

20

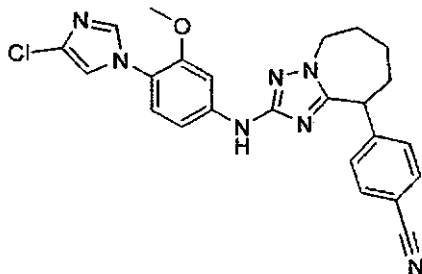
Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(2-fluorofenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,47 g, 5,05 mmol), yoduro sódico (3,79 g, 25,3 mmol) y diisopropiletilamina (1,77 ml, 10,1 mmol) en acetona (40 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-35 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar 234 mg (rendimiento del 10 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. El sólido se recristalizó en EtOH, para dar una muestra analítica. CL-EM (M+H)⁺ 453,3. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,50 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 1 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 7,16 (t, J = 7,17 Hz, 1 H) 7,04 - 7,13 (m, 2 H) 7,01 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 6,76 (dd, J = 8,39, 2,29 Hz, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 4,38 - 4,48 (m, 2 H) 4,22 (dd, J = 14,50, 9,92 Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 2,00 - 2,27 (m, 4 H) 1,79 - 1,94 (m, 2H).

25

30

Ejemplo 57

4-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-9-il) benzonitrilo

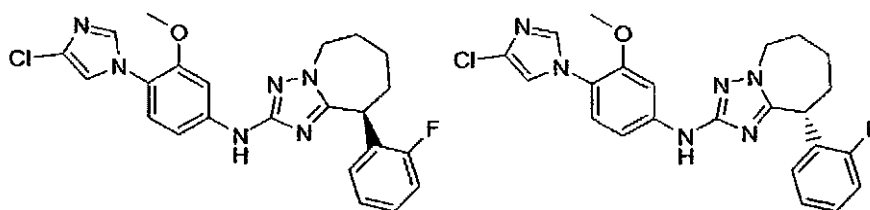


5 Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (1,0 g, 2,36 mmol, de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(4-cianofenil)hexanoico (0,741 g, 2,94 mmol, de la preparación AU) [la N-metilmorfolina (1,29 ml, 11,8 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,370 ml, 11,8 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después del
10 tratamiento acuoso, se obtuvo 4-(5-cloro-1-(3-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-1H-1,2,4-triazol-5-il)pentil)benzonitrilo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 496,2.

Etapa B: Una solución de 4-(5-cloro-1-(3-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-1H-1,2,4-triazol-5-il)pentil)benzonitrilo (1,17 g, 2,36 mmol), yoduro sódico (1,77 g, 11,8 mmol) y diisopropiletilamina (0,411 ml, 2,35 mmol) en acetona (10 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 12 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al
15 50 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar 430 mg de un sólido. El sólido se recrystalizó en EtOH, para dar 269 mg (rendimiento del 24 %) del compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ 460,4. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,38 (s, 1 H), 7,84 (m, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,52 (m, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 4,44 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 4,26 - 4,38 (m, 1 H), 4,16 - 4,26 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,05 - 2,21 (m, 1 H), 1,90 - 2,00 (m, 3 H), 1,76 - 1,90 (m, 1 H), 1,60 - 1,75 (m, 1 H).
20

Ejemplo 58 y Ejemplo 59

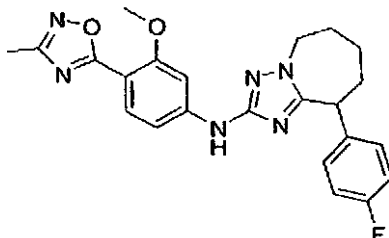
(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



25 Etapa A: Una mezcla racémica de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (190 mg, del Ejemplo 56) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 88 mg de pico A (ejemplo 58) y 87 mg de pico B (ejemplo 59). Procedimiento de SFC: Chiralpak AD-H (30 x 250 mm, 5 μm), metanol al 35 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 19,8 min, t_R (pico B) 32,2 min. La esteoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 58 y 59) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron
30 idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 56).

Ejemplo 60

9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



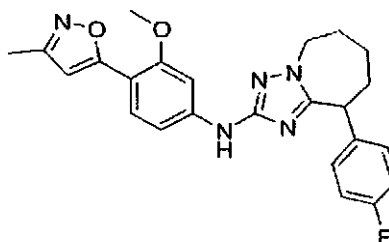
- 5 Etapa A: Se acoplaron 3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (1,11 g, 2,73 mmol, de la preparación I) y ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoico (1,00 g, 4,10 mmol, de la preparación AH) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 47 La reacción en bruto se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, para dar N'-6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoil-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)carbamidotioato de metilo.
- 10 El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 505,2.

- Etapa B: Se añadió hidrazina (0,157 ml, 5,0 mmol) a una solución de N'-6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoil-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)carbamidotioato de metilo (600 mg, 1,188 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se concentró al vacío. El producto en bruto se concentró, para dar 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.
- 15

- Etapa C: Una mezcla de 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (559 mg, 1,188 mmol), carbonato potásico (657 mg, 4,75 mmol) y yoduro potásico (394 mg, 2,376 mmol) en DMF (8 ml) se calentó a 55 °C durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (Columna: Phenomenex Luna C18 30 x 100 mm, Disolvente A = Acetato de Amonio 10 mM en 95:5 de agua/ACN, Disolvente B = Acetato de Amonio 10 mM en 5:95 de agua/ACN, Caudal: 40 ml/min, 30-85 % de B, 25 min), para dar 9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (82 mg, 0,189 mmol, rendimiento del 16 %). CL-EM (M+H)⁺ 435,3. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,83 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 2 H) 7,08 (t, J = 8,81 Hz, 2 H) 6,99 (dd, J = 8,56, 2,01 Hz, 1 H) 4,17 - 4,43 (m, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 2,17 - 2,31 (m, 1 H) 2,01 - 2,11 (m, 1 H) 1,78-1,98 (m, 4 H).
- 20
- 25

Ejemplo 61

9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



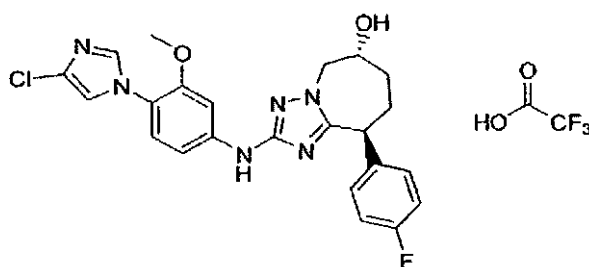
- Etapa A: Se acoplaron 3-metoxi-4-(3-metilisoxazol-5-il)fenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (500 mg, 1,234 mmol, de la preparación H) y ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoico (453 mg, 1,851 mmol, de la preparación AH) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 47 La reacción en bruto se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, para dar N'-6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoil-N-(3-metoxi-4-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)carbamidotioato de metilo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 504,3.
- 30

- Etapa B: Se añadió hidrazina (0,163 ml, 5,2 mmol) a una solución de N'-6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoil-N-(3-metoxi-4-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)carbamidotioato de metilo (0,622 g, 1,234 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se concentró al vacío. El producto en bruto se concentró, para dar 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 470,3.
- 35

Etapa C: Una mezcla de 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(3-metilsoxazol-5-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (580 mg, 1,234 mmol), carbonato potásico (682 mg, 4,94 mmol) y yoduro potásico (410 mg, 2,468 mmol) en DMF (8 ml) se calentó a 55 °C durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (Columna: Phenomenex Luna C 18 30 x 100 mm, Disolvente A = Acetato de Amonio 10 mM en 95:5 de agua/ACN, Disolvente B = Acetato de Amonio 10 mM en 5:95 de agua/ACN. Caudal: 40 ml/min, 30-85 % de B, 25 min), para dar 9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metilsoxazol-5-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (145 mg, 0,301 mmol, rendimiento del 24 %). CL-EM (M+H)⁺ 434,3. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,67 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,23 (dd, J = 8,56, 5,29 Hz, 2 H) 7,09 (t, J = 8,69 Hz, 2 H) 6,99 (dd, J = 8,56, 2,01 Hz, 1 H) 4,35 - 4,44 (m, 1 H) 4,15 - 4,35 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,19 - 2,28 (m, 1 H) 2,00 - 2,10 (m, 1 H) 1,72 - 1,94 (m, 4 H).

Ejemplo 62

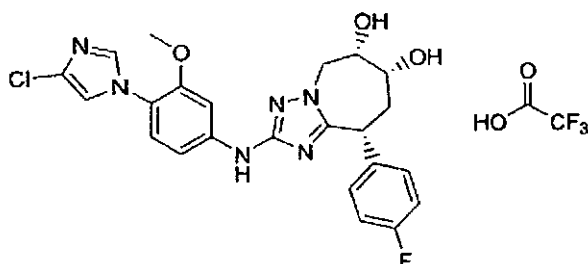
2,2,2-Trifluoroacetato de *rel*-(6R,9S)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-6-ol



Etapa A: Se añadió gota a gota complejo de borano y tetrahidrofurano (1 M en THF) (309 ml, 0,309 mmol, 1 M en THF) durante 2 min a una solución a 0 °C de (Z)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (63,23 mg, 0,140 mmol, del ejemplo 1). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y después se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (3 N) (71,6 µl, 0,215 mmol) seguido de la adición gota a gota de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (71,6 ml, 0,701 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (2 ml) y se lavó con HCl acuoso 1 N (1 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Se determinó, por CLEM, que el residuo de color oscuro contenía una porción significativa de material de partida sin reaccionar. Los productos en bruto se sometieron de nuevo a las mismas condiciones de reacción; sin embargo, se usaron 5 equivalentes de complejo de borano y tetrahidrofurano. La mezcla de reacción del segundo intento se trató de una forma similar. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C 18, 30 x 150 mm, acetonitrilo/agua/acetato amónico), para dar múltiples productos diastereoméricos con el peso molecular deseado. El compuesto del título se aisló (2,3 mg, rendimiento del 3 %) y se determinó la estructura. Extensos experimentos de RMN sostenían una relación *trans* entre el hidroxilo y el sustituyente 4-fluorofenilo. CL-EM (M+H)⁺ 468,9. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,47 - 7,53 (1 H, m), 7,37 (1 H, d, J = 2,14 Hz), 7,14 (2 H, dd, J = 8,55, 5,19 Hz), 7,02 - 7,10 (3 H, m), 6,97 - 7,02 (1 H, m), 6,83 (1 H, dd, J = 8,39, 2,29 Hz), 6,73 (1 H, s), 4,28 (3 H, d, J = 5,19 Hz), 3,99 - 4,08 (1 H, m), 3,74 - 3,81 (3 H, m), 2,24 - 2,36 (1 H, m), 2,07 - 2,24 (2 H, m), 1,92 - 2,04 (1 H, m).

Ejemplo 63

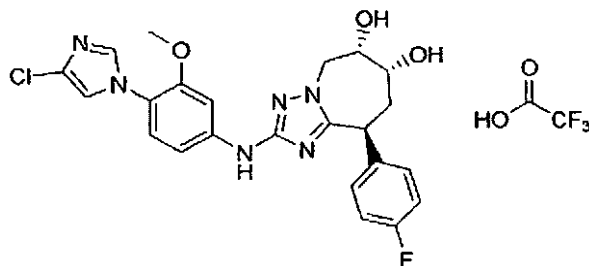
2,2,2-Trifluoroacetato de *rel*-(6S,7R,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-6,7-diol



y

Ejemplo 64

2,2,2-Trifluoroacetato de *rel*-(6S,7R,9S)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-6,7-diol



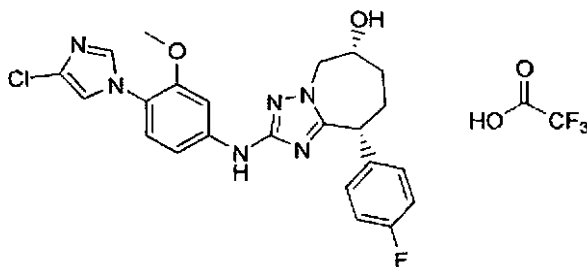
- 5 Etapa A: Se añadieron secuencialmente agua (94 ml), *N*-óxido de 4-metilmorfolina (65,5 mg, 0,559 mmol) y tetraóxido de osmio (9,47 ml, 0,754 mmol) a una solución de (*Z*)-*N*-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (100 mg, 0,222 mmol, del ejemplo 1) en acetona (842 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (2 x 5 ml) y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-25 %/cloroformo, gradiente lineal). El primer pico principal en eluir que mostró un ion molecular coherente con el producto deseado estaba contaminado con impurezas. Las fracciones que contenían el segundo pico principal se concentraron, para dar 7,2 mg (rendimiento del 7 %) del ejemplo 63 en forma de un sólido de color blanquecino. Las fracciones impuras del primer pico se purificaron de nuevo usando HPLC preparativa de fase inversa (C18, 30 x 150 mm, MeOH/agua/TFA), para dar 12,5 mg (rendimiento del 9 %) del ejemplo 64. Extensos experimentos por RMN sostenían las asignaciones estereoquímicas relativas de los ejemplos 63 y 64.

Datos para el ejemplo 63: CL-EM (M+H)⁺ 485,1. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,31 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,36 (dd, *J* = 8,24, 5,80 Hz, 2 H) 7,17 (t, *J* = 9,31 Hz, 3 H) 7,01 (d, *J* = 8,55 Hz, 1 H) 4,93 (t, *J* = 5,49 Hz, 2 H) 4,30 - 4,45 (m, 1 H) 4,12 - 4,28 (m, 2 H) 4,02 (s a, 1 H) 3,81 - 3,95 (m, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 2,21 - 2,34 (m, 1 H) 1,73 (d, *J* = 11,90 Hz, 1 H).

Datos para el ejemplo 64: CL-EM (M+H)⁺ 485,2. RMN de ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,98 (d, *J* = 1,22 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 7,30 (dd, *J* = 8,55, 5,49 Hz, 2 H) 7,23 (d, *J* = 8,55 Hz, 1 H) 7,11 (t, *J* = 8,70 Hz, 2 H) 7,03 (dd, *J* = 8,55, 2,14 Hz, 1 H) 4,70 (s, 1 H) 4,62 (dd, *J* = 14,50, 8,70 Hz, 1 H) 3,98 - 4,09 (m, 2 H) 3,92 (d, *J* = 8,55 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,26 - 2,46 (m, 2 H).

Ejemplo 65

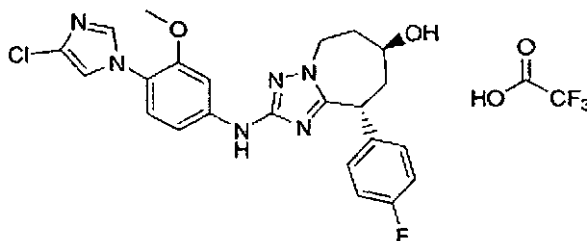
2,2,2-Trifluoroacetato de *rel*-(6R,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-6-ol 2,2,2-Trifluoroacetato



y

Ejemplo 66

2,2,2-Trifluoroacetato de *rel*-(7S,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol



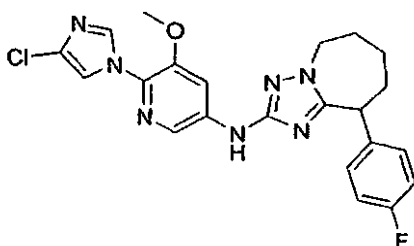
- 5 Etapa A: Se añadió dímero de 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (386 mg, 1,597 mmol) a una solución a 0 °C de (Z)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (144 mg, 0,319 mmol, del ejemplo 1) en THF (1,3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta. La mezcla se calentó posteriormente a reflujo durante 1 h y después se enfrió en un baño de hielo-agua a 0 °C. Se añadió lentamente una
10 mezcla de hidróxido sódico acuoso (3 N) (160 µl, 0,479 mmol) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (163 ml, 1,597 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. La reacción en bruto se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos), para dar 30 mg de una mezcla de productos diastereómeros. La purificación adicional usando HPLC preparativa de fase inversa (C18, 30 x 150 mm, MeOH/agua/TFA, isocrático al 45 %) proporcionó 5,0 mg
15 (rendimiento del 3 %) del ejemplo 65, 1,3 mg (rendimiento del 1 %) del ejemplo 66 y 6,2 mg (rendimiento del 3 %) del ejemplo 62 en forma de sólidos de color castaño. Extensos experimentos por RMN sostenían las asignaciones estereoquímicas relativas de los ejemplos 65 y 66.

Datos para el ejemplo 65: CL-EM (M+H)⁺ 469,2. RMN de ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,81 (s, 1 H) 7,53 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 3 H) 7,19 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,10 (t, J = 8,70 Hz, 2 H) 7,02 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 4,33 - 4,44 (m, 2 H) 4,19 (dd, J = 14,34, 7,63 Hz, 1 H) 4,05 (t, J = 6,71 Hz, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 2,41 - 2,55 (m, 1 H) 1,87 - 2,14 (m, 3 H).

Datos para el ejemplo 66: CL-EM (M+H)⁺ 469,2. RMN de ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,71 (s, 1 H) 7,54 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,22 - 7,33 (m, 3 H) 7,19 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 7,11 (t, J = 8,70 Hz, 2 H) 7,01 (dd, J = 8,55, 2,14 Hz, 1 H) 4,66 - 4,75 (m, 1 H) 4,48 - 4,60 (m, 1 H) 4,03 - 4,20 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 2,41 - 2,54 (m, 1 H) 2,04 - 2,16 (m, 3 H).

Ejemplos 86

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



- Etapa A: Se acoplaron 6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-ilcarbamimidatoato de metilo, yodhidrato (1,00 g, 2,349 mmol, de la preparación O) y ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoico (0,632 g, 2,58 mmol, de la preparación AH) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,295 ml, 9,40 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-50 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar N-(5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-amina (550 mg, 1,122 mmol, rendimiento del 47,7 %). CL-EM (M+H)⁺
30 490,2. Después de la purificación, el producto aún estaba contaminado con una porción significativa de HOBt. El producto impuro se usó para la química posterior sin purificación adicional.

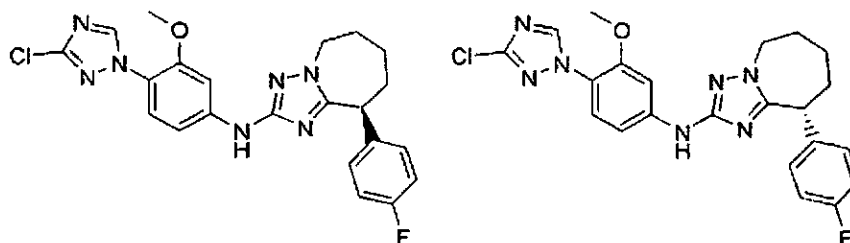
Etapa B: Una solución de N-(5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-amina (550 mg, 1,122 mmol, contaminada con HOBt), yoduro sódico (841 mg, 5,61 mmol) y diisopropiletilamina (0,196 ml, 1,12 mmol) en acetona (10 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a
40 90 °C durante 12 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-100 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar N-(5-(5-(1H-

benzo[d][1,2,3]triazol-1-iloxi)-1-(4-fluorofenil)pentil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-
amina (644 mg, 1,093 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de
un periodo de reposo a ta. CL-EM (M+H)⁺ 589,3.

Etapa C: Un vial para microondas se cargó con N-(5-(5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-iloxi)-1-(4-fluorofenil)pentil)-1H-
1,2,4-triazol-3-il)-6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-amina (300 mg, 0,509 mmol), DIEA (0,089 ml, 0,509
mmol) y 2-butanona (5 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se
concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al
10-80 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar N-(6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-il)-9-(4-fluorofenil)-
6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (13 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 6 %) en forma de un
sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 454,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,13 (d, J = 1,53 Hz, 1 H)
8,03 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,13 - 7,21 (m, 2 H) 7,06 (t, J = 8,70
Hz, 2 H) 6,77 (s, 1 H) 4,16 - 4,34 (m, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 1,78 - 2,28 (m, 6 H).

Ejemplo 87 y Ejemplo 88

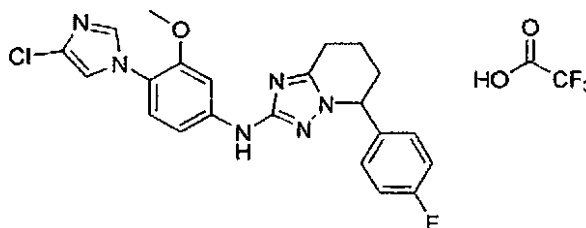
(S)-N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-
2-amina y (R)-N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Una mezcla racémica de (S)-N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-
tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (744 mg, del Ejemplo 33) se purificó usando cromatografía quiral
de fluidos supercríticos (SFC), para dar 360 mg de pico A (ejemplo 87) y 360 mg de pico B (ejemplo 88).
Procedimiento de SFC: Chiralcel OJ-H (5 x 25 cm, 5 μM), metanol al 26 % en CO₂, 35 °C, 250 ml/min, absorbancia
215 nm, t_R (pico A) 9,0 min, t_R (pico B) 16,5 min. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales
(ejemplos 87 y 88) no se determinó. Los datos analíticos de RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron
idénticos. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,44 - 8,50 (m, 1 H) 7,47 - 7,57 (m, 2 H) 7,12 - 7,16 (m, 2 H) 7,00
- 7,08 (m, 2 H) 6,81 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,73 (s, 1 H) 4,18 - 4,32 (m, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 1,77 - 2,30 (m, 6 H).

Ejemplo 89

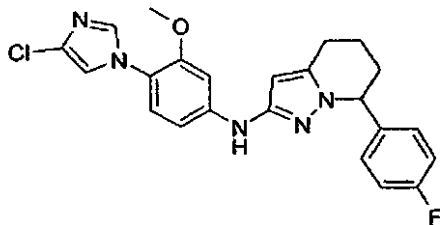
2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-5-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



Etapa A: Una mezcla de 1-amino-6-(4-fluorofenil)piperidin-2-ona (25 mg, 0,120 mmol, de la preparación AAG) y
yodhidrato de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidotioato de metilo (51,0 mg, 0,120 mmol, de la
preparación AH) en piridina (1 ml) se agitó a 115 °C durante 6 h. La piridina se retiró al vacío. El residuo se purificó
usando HPLC preparativa de fase inversa, para dar 5 mg (rendimiento del 9 %) del compuesto del título. CL-EM
(M+H)⁺ 439,2. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10,37 (s a, 1 H) 7,83 (s a, 1 H) 7,25 (d, J = 2,14 Hz, 1 H)
7,08 - 7,20 (m, 5 H) 7,04 (s a, 1 H) 6,97 (dd, J = 8,55, 2,14 Hz, 1 H) 5,32 - 5,42 (m, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 3,13 - 3,22 (m,
2 H) 2,47 - 2,59 (m 1 H) 1,97 - 2,29 (m, 3 H).

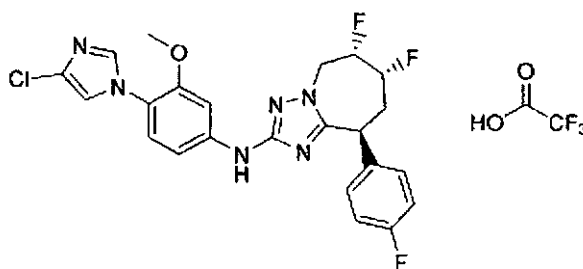
Ejemplo 90

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-amina



Etapa A: Una mezcla de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 7-fenil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo (400 mg, 0,809 mmol, de AAH), 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (362 mg, 1,618 mmol, de la etapa 2 de la preparación A), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (29,6 mg, 0,032 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (70,2 mg, 0,121 mmol) y 1-metil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-pirimido[1,2-a]pirimidina (372 mg, 2,428 mmol) en tolueno (5 ml) se sometió a microondas en un microondas químico Biotage a 160 °C durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente sobre gel de sílice y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-80 %/hexanos), para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-2-amina (70 mg, rendimiento del 21 %). CL-EM (M+H)⁺ 418,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,58 (dd, J = 6,56, 1,37 Hz, 2 H) 7,49 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 3 H) 7,02 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 6,53 (dd, J = 8,55, 2,44 Hz, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 5,83 (s, 1 H) 5,47 - 5,52 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 2,96 (t, J = 7,93 Hz, 2 H) 2,43 - 2,52 (m, 2 H).

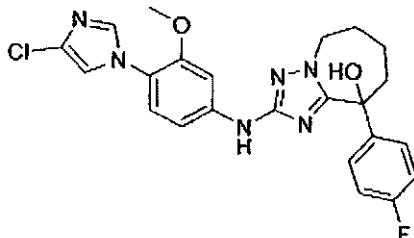
Etapa B: Se añadió cuidadosamente paladio al 10 % sobre carbono (0,5 g) a una solución de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-2-amina (40 mg, 0,096 mmol) en etanol. El recipiente de reacción se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla se agitó durante 6 h. El recipiente se lavó abundantemente con nitrógeno. El contenido de la reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho y el recipiente se lavaron con metanol recién preparado. Los filtrados se combinaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 %/CH₂Cl₂, gradiente lineal), para dar 20 mg (rendimiento del 47 %) del compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ 420,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,46 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 4 H) 6,93 - 7,06 (m, 5 H) 6,52 (dd, J = 8,55, 2,44 Hz, 1 H) 6,27 (s, 1 H) 5,77 (s, 1 H) 5,30 (t, J = 5,80 Hz, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 2,76 - 3,00 (m, 2 H) 2,30 - 2,43 (m, 1 H) 2,01 - 2,15 (m, 1 H) 1,70 - 1,94 (m, 2 H).

Ejemplo 912,2,2-Trifluoroacetato de *rel*-(6S,7R,9S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6,7-difluoro-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

Etapa A: A una solución agitada de (6R,7S,9S)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-6,7-diol (78036-064-02) (200 mg, 0,412 mmol) en diclorometano (412 µl) se le añadió trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (167 µl, 0,907 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a ta, la reacción se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (C18, 30 x 150 mm, MeOH/agua/TFA), para dar el compuesto del título (10,0 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 4,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 489,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,28 - 2,41 (m, 1 H) 2,59 - 2,74 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 4,37 (t, J = 15,49 Hz, 1 H) 4,68 (d, J = 8,81 Hz, 1 H) 4,78 (dd, J = 13,98, 9,69 Hz, 1 H) 5,03 - 5,26 (m, 2 H) 7,07 (dd, J = 8,56, 2,27 Hz, 1 H) 7,21 (dt, J = 8,81, 4,41 Hz, 3 H) 7,34 (dd, J = 8,56, 5,54 Hz, 2 H) 7,42 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 9,50 (s, 1 H).

Ejemplos 92

2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-9-ol



5 Etapa A: A una solución agitada de ácido 2-(4-clorobutil)-1,3-ditiano-2-carboxílico (200 mg, 0,785 mmol, de la preparación AS) en diclorometano (4 ml) se le añadieron 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (144 mg, 0,942 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (166 mg, 0,863 mmol) y diisopropiletilamina (0,411 ml, 2,36 mmol). Después de 15 min, se añadió yodhidrato de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidotioato de metilo (367 mg, 0,863 mmol, de la preparación A). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 80 %/hexanos), para dar N-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil-N'-(2-(4-clorobutil)-1,3-ditiano-2-carbonil)carbamidotioato de metilo (350 mg, 0,656 mmol, rendimiento del 84 %). CL-EM (M+H)⁺ 533,0.

15 Etapa B: A una solución de N-4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil-N-(2-(4-clorobutil)-1,3-ditiano-2-carbonil)carbamidotioato de metilo (210 mg, 0,394 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió hidrazina anhidra (0,025 ml, 0,787 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y a 70 °C durante 1,5 h. Se añadió ácido acético (5 gotas) y la mezcla resultante se agitó at 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal), para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-5-(2-(4-clorobutil)-1,3-ditiano-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (120 mg, 0,240 mmol, rendimiento del 61 %). CL-EM (M+H)⁺ 499,1.

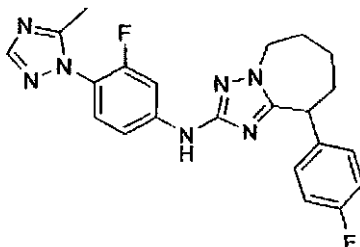
20 Etapa C: A una solución de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-5-(2-(4-clorobutil)-1,3-ditiano-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (110 mg, 0,220 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron carbonato potásico (122 mg, 0,881 mmol) y yoduro potásico (73,1 mg, 0,440 mmol). La mezcla se agitó a 72 °C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-80 %/hexanos, gradiente lineal), para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroespiro[[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-9,2'-[1,3]ditian]-2-amina (90 mg, 0,185 mmol, rendimiento del 84 %). CL-EM (M+H)⁺ = 463,1.

25 Etapa D: A una suspensión de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroespiro[[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-9,2'-[1,3]ditian]-2-amina (80 mg, 0,173 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) y agua (0,4 ml) se le añadieron carbonato de calcio (51,9 mg, 0,518 mmol) y cloruro de mercurio (II) (141 mg, 0,518 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h and at 100 °C durante 6 h. La reacción en bruto se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con una solución acuosa de acetato amónico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para dar 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-9(6H)-ona (28 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 44 %). CL-EM (M+H)⁺ = 373,1. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

35 Etapa E: A una suspensión de 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-9(6H)-ona (28 mg, 0,075 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió bromuro de (4-fluorofenil)magnesio/THF (0,188 ml, 0,188 mmol) a -20 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de calentar de -20 °C a ta y la mezcla se agitó durante 16 h. Se añadió una porción adicional de (4-fluorofenil)magnesio bromuro/THF (0,225 ml, 0,225 mmol). La reacción se agitó durante 3 h más a ta y después durante 4 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en diclorometano (2 ml). La solución se lavó con agua (1 ml) y después se cargó sobre gel de sílice. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-80 %/hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó de nuevo usando HPLC preparativa de fase inversa (AcCN/agua/acetato amónico), para dar el compuesto del título (3,4 mg, 7,25 µmol, rendimiento del 9,7 %). CL-EM (M+H)⁺ = 469,1. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,43 - 1,52 (m, 1 H) 1,82 - 1,95 (m, 2 H) 1,99 - 2,10 (m, 1 H) 2,11 - 2,21 (m, 1 H) 2,59 (ddd, J = 14,34, 6,41, 2,14 Hz, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,86 - 3,93 (m, 1 H) 4,43 (ddd, J = 11,60, 2,90, 2,59 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,95 (dd, J = 8,39, 2,29 Hz, 1 H) 7,02 - 7,09 (m, 3 H) 7,09 - 7,17 (m, 3 H) 7,39 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 1,22 Hz, 1 H).

Ejemplo 93

N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

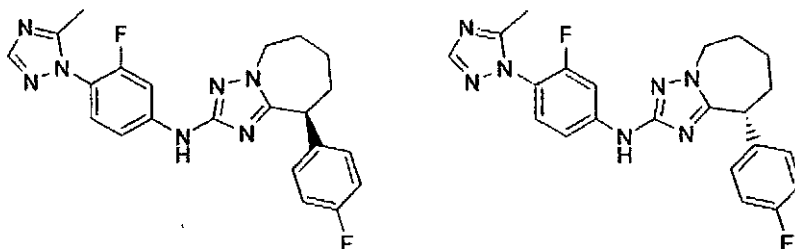


- 5 Etapa A: Se acoplaron 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (0,739 g, 2,79 mmol, de la preparación C) y ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)hexanoico (0,750 g, 3,07 mmol, de la preparación AE) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,350 ml, 11,2 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Los productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-95 %/cloroformo), para dar 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (230 mg, 0,502 mmol, rendimiento del 18 %) en forma de un aceite viscoso. CL-EM (M+H)⁺ 458,2.

- 15 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)pentil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (230 mg, 0,502 mmol), yoduro sódico (376 mg, 2,51 mmol) y diisopropiletilamina (0,088 ml, 0,50 mmol) en acetona (10 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-80 %/cloroformo, gradiente lineal), para dar 67 mg (rendimiento del 30 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa. CL-EM (M+H)⁺ 422,3. RMN de ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,93 (s, 1 H) 7,65 (dd, J = 12,51, 2,44 Hz, 1 H) 7,21 - 7,24 (m, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 2 H) 6,99 - 7,08 (m, 3 H) 6,90 (s, 1 H) 4,21 - 4,31 (m, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,15 - 2,26 (m, 1 H) 2,03 - 2,12 (m, 1 H) 1,81 - 2,01 (m, 4 H).

20 **Ejemplo 94 y Ejemplo 95**

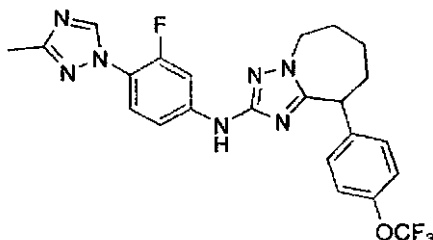
(S)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



- 25 Etapa A: Una mezcla racémica de N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (75 mg del Ejemplo 93) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 35 mg de pico A (primero en eluir, Ejemplo 94) y 35 mg de pico B (segundo en eluir, Ejemplo 95). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 250 mm, 5 μm), metanol al 15 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 7,5 min, t_R (pico B) 9,8 min. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 94 y 95) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 93).

Ejemplo 96

N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

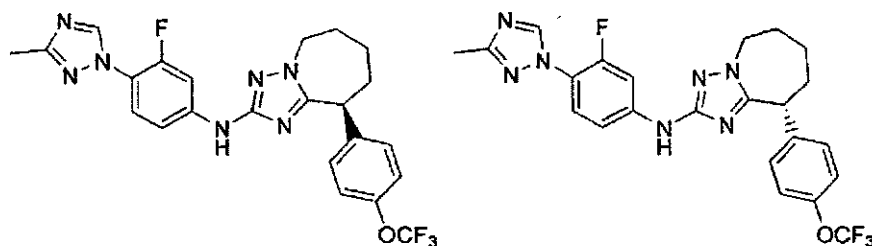


- 5 Etapa A: Se acoplaron 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (2,30 g, 5,58 mmol, de la preparación Q) y ácido 6-cloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)hexanoico (2,00 g, 6,43 mmol, de la preparación Al) [la N-metilmorfolina (3,22 ml, 29,2 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,920 ml, 29,3 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. El producto en bruto, 5-(5-cloro-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-thazol-3-amina, se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 524,3.

- 15 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (3,07 g, 5,85 mmol), yoduro sódico (4,38 g, 29,3 mmol) y diisopropiletilamina (5,11 ml, 29,3 mmol) en acetona (100 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 12 h. La reacción se concentró al vacío. Se añadió agua (250 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Al residuo se le añadió etanol (50 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. El sólido se recogió por filtración al vacío, para dar 630 mg (rendimiento del 21 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 488,5. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 14,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,61 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,17 - 7,26 (m, 4 H), 7,02 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 4,31 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 4,26 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,17 - 2,29 (m, 1 H), 2,06 - 2,16 (m, 1 H), 1,86 - 2,03 (m, 4 H).

Ejemplo 97 y Ejemplo 98

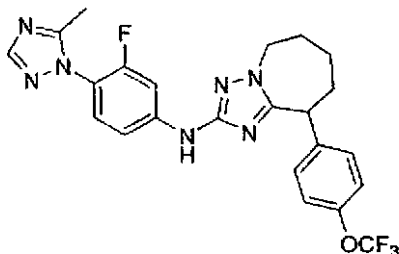
(S)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



- 25 Etapa A: Una mezcla racémica de N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]thazolo[1,5-a]azepin-2-amina (300 mg del Ejemplo 96) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 134 mg de pico A (primero en eluir, ejemplo 97) y 132 mg de pico B (segundo en eluir, ejemplo 98). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 150 mm, 5 μm), metanol al 15 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 85 ml/min, absorbancia 268 nm. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 97 y 98) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 96).

Ejemplo 99

N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

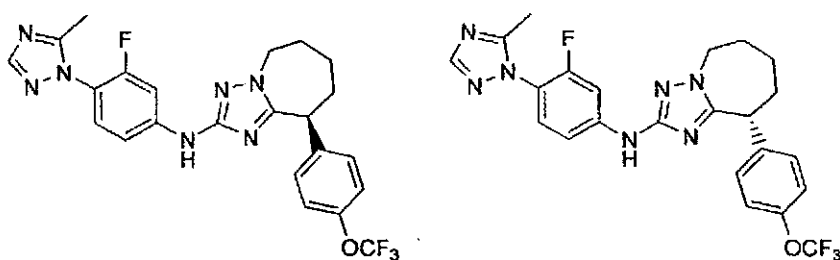


5 Etapa A: Se acoplaron 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (1,50 g, 3,81 mmol, de la preparación C) y ácido 6-cloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)hexanoico (1,48 g, 4,77 mmol, de la preparación AI) [la N-metilmorfolina (2,10 ml, 19,1 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,60 ml, 19 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, el producto en bruto, 5-(5-cloro-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina, se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 524,1,

10 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,00 g, 3,81 mmol), yoduro sódico (2,90 g, 19,1 mmol) y diisopropiletilamina (3,33 ml, 19,1 mmol) en acetona (25 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 6 h. La reacción se concentró al vacío. Se añadió agua (250 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 70 %/cloroformo), para dar 350 mg (rendimiento del 19 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 488,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,68 (dd, J = 12,7, 2,3 Hz, 1 H), 7,26 - 7,29 (m, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 4 H), 7,04 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 4,31 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 4,27 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,17 - 2,29 (m, 1 H), 2,06 - 2,16 (m, 1 H), 1,84 - 2,04 (m, 4 H).

Ejemplo 100 y Ejemplo 101

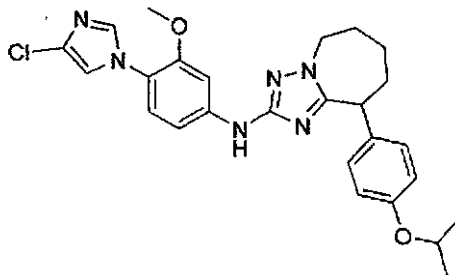
25 (S)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



30 Etapa A: Una mezcla racémica de N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (350 mg del Ejemplo 99) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 165 mg de pico A (primero en eluir, Ejemplo 100) y 167 mg de pico B (segundo en eluir, Ejemplo 101). Procedimiento de SFC: Chiralpak AD-H (30 x 250 mm, 5 μm), metanol al 20 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 11,9 min, t_R (pico B) 16,9 min. La esteoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 100 y 101) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 99).

Ejemplo 102

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-isopropoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

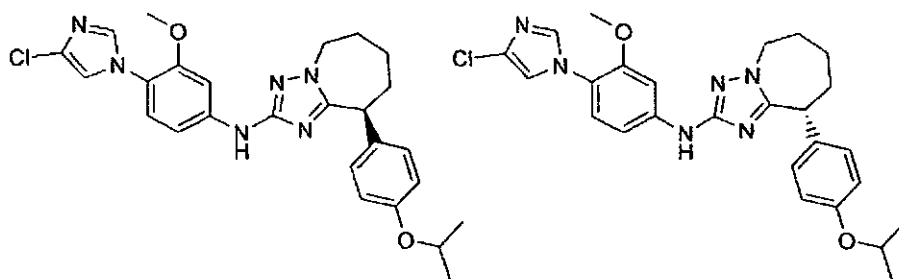


- 5 Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (1,50 g, 3,53 mmol, de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(4-isopropoxifenil)hexanoico (1,26 g, 4,42 mmol, de la preparación AV) [la N-metilmorfolina (2,00 ml, 17,7 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,556 ml, 17,7 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Los
10 productos en bruto se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 %/cloroformo), para dar 5-(5-cloro-1-(4-isopropoxifenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (805 mg, 1,52 mmol, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 529,3,

- Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-isopropoxifenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (780 mg, 1,47 mmol), yoduro sódico (1,10 g, 7,37 mmol) y diisopropiletilamina (0,257 ml, 1,47 mmol) en acetona (25 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se
15 concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/cloroformo), para dar 200 mg (rendimiento del 27 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 493,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,99 - 7,12 (m, 4 H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 4,53 (dt, J = 12,0, 6,1 Hz, 1 H), 4,28 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1 H), 4,16 - 4,26 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,17 - 2,31 (m, 1 H), 2,03 - 2,15 (m, 1 H), 1,82 - 2,02 (m, 4 H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6 H).
20

Ejemplo 103 y Ejemplo 104

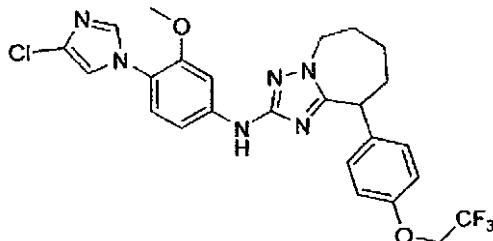
(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-isopropoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-isopropoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



- 25 Etapa A: Una mezcla racémica de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-isopropoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (118 mg del Ejemplo 102) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 37 mg de pico A (primero en eluir, Ejemplo 103) y 39 mg de pico B (segundo en eluir, Ejemplo 104). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 250 mm, 5 μm), metanol al 25 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 18,5 min, t_R (pico B) 35,6 min. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 103 y 104) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 102).
30

Ejemplo 105

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

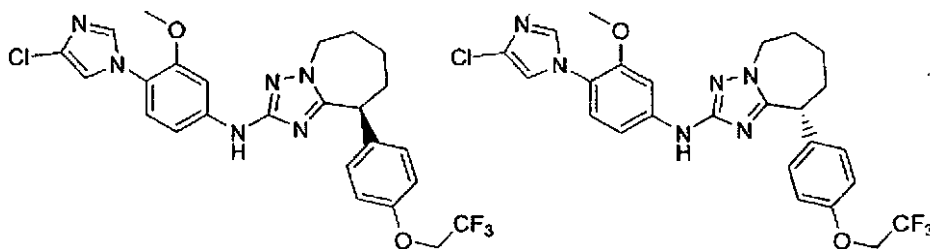


- 5 Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamiidato de metilo, yodhidrato (1,50 g, 3,53 mmol, de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)hexanoico (1,43 g, 4,42 mmol, de la preparación AW) [la N-metilmorfolina (2,00 ml, 17,7 mmol) se sustituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,556 ml, 17,7 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxi-fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un sólido espumoso de color pardo. CL-EM (M+H)⁺ 569,3. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

- 15 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,02 g, 3,54 mmol), yoduro sódico (2,65 g, 17,7 mmol) y diisopropiletilamina (0,618 ml, 3,54 mmol) en acetona (25 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/cloroformo), para dar 281 mg (rendimiento del 15 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 533,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,14 (m, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,95 (m, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,84 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 4,36 (c, J = 8,1 Hz, 2 H), 4,20 - 4,27 (m, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 2,16 - 2,29 (m, 1 H), 2,05 - 2,13 (m, 1 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 1,83 - 1,90 (m, 2 H).

Ejemplo 106 y Ejemplo 107

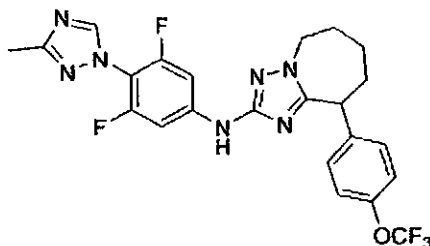
(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



- 25 Etapa A: Una mezcla racémica de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (200 mg del Ejemplo 105) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 81 mg de pico A (primero en eluir, Ejemplo 106) y 85 mg de pico B (segundo en eluir, Ejemplo 107). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 250 mm, 5 μm), metanol al 20 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 9,8 min, t_R (pico B) 14,9 min. La esteoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 106 y 107) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 105).

Ejemplo 108

N-(3,5-difluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

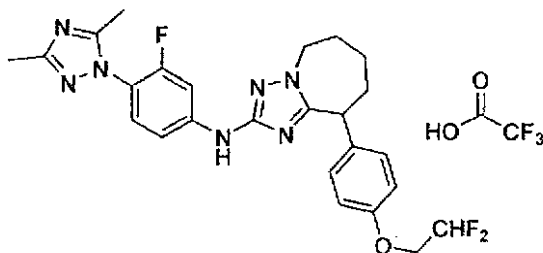


- 5 Etapa A: Se acoplaron 3,5-difluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (0,942 g, 2,92 mmol, de la preparación R) y ácido 6-cloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)hexanoico (0,890 g, 2,86 mmol, de la preparación AI) [la N-metilmorfolina (0,126 ml, 11,0 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,360 ml, 11,5 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3,5-difluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en bruto en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 542,1.

- 15 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3,5-difluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (1,24 g, 2,30 mmol), yoduro sódico (1,72 g, 11,5 mmol) y diisopropiletilamina (2,00 ml, 11,5 mmol) en acetona (50 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 6 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 70 %/cloroformo), para dar 400 mg del compuesto del título. El sólido se recrystalizó en EtOAc/Hex, para dar 230 mg (rendimiento del 19 %) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 506,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,11 (1 H, s), 7,13 - 7,23 (6 H, m), 6,92 (1 H, s), 4,22 - 4,33 (3 H, m), 2,49 (3 H, s), 2,15 - 2,27 (1 H, m), 2,05 - 2,13 (1 H, m), 1,92 - 2,01 (2 H, m, J = 14,8, 9,8, 7,2, 7,2 Hz), 1,82 - 1,90 (2 H, m).

Ejemplo 109

2,2,2-Trifluoroacetato de 9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-N-(4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



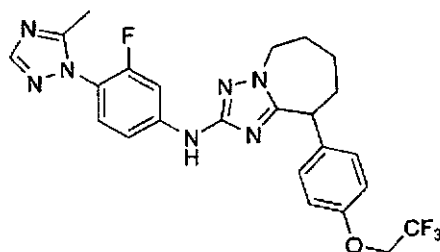
- 25 Etapa A: Se acoplaron 4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluorofenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (600 mg, 1,47 mmol, de la preparación T) y ácido 6-cloro-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)hexanoico (475 mg, 1,55 mmol, de la preparación AX) [la N-metilmorfolina (0,810 ml, 7,37 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,231 ml, 7,37 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)pentil)-N-(4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en bruto en forma de un aceite gomoso de color pardo. CL-EM (M+H)⁺ 534,4.

- 35 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)pentil)-N-(4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (787 mg, 1,47 mmol), yoduro sódico (1,10 g, 7,37 mmol) y diisopropiletilamina (1,29 ml, 7,37 mmol) en acetona (30 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 3 h. La reacción se concentró al vacío. Después de un tratamiento acuoso, el concentrado orgánico en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA), para dar 145 mg (rendimiento del 16 %) del compuesto del título en forma de la sal TFA. CL-EM (M+H)⁺ 498,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,45 (1 H, s a), 7,69 (1 H, dd, J = 12,5, 2,1 Hz), 7,29 (1 H, t, J = 8,5 Hz), 7,18 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,04 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 6,93 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 6,08 (1 H, tt, J = 55,1, 4,1 Hz), 4,40 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,30 - 4,37 (1 H, m), 4,21 - 4,30 (1 H, m), 4,17 (2 H, td, J = 13,0, 4,1 Hz), 2,45 (3 H, s), 2,42 (3 H, s), 2,25 - 2,35 (1 H, m), 2,06 - 2,17 (1 H, m),

1,84 - 2,04 (4 H, m).

Ejemplo 110

N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



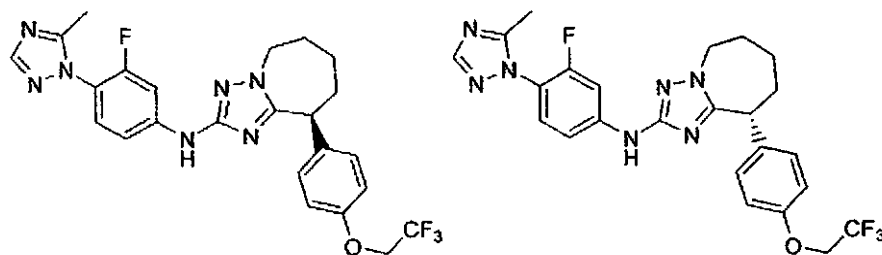
5

Etapa A: Se acoplaron 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (1,50 g, 3,81 mmol, de la preparación C) y ácido 6-cloro-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)hexanoico (1,30 g, 4,00 mmol, de la preparación AW) [la N-metilmorfolina (2,10 ml, 19,1 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,598 ml, 19,1 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)pentil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,11 g, 3,92 mmol, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido espumoso de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 538,4.

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)pentil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,11 g, 3,92 mmol), yoduro sódico (2,94 g, 19,6 mmol) y diisopropiletilamina (0,685 ml, 3,92 mmol) en acetona (30 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 12 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/cloroformo), para dar 770 mg (rendimiento del 38 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se recrystalizó en EtOH (20 ml), para dar 424 mg (rendimiento del 22 %) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 502,5. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,67 (dd, J = 12,8,2,4 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,02 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,93 - 6,98 (m, 2 H), 4,36 (c, J = 8,2 Hz, 2 H), 4,29 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 4,22 - 4,27 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H), 2,04 - 2,13 (m, 1 H), 1,82 - 2,02 (m, 4 H).

Ejemplo 111 y Ejemplo 112

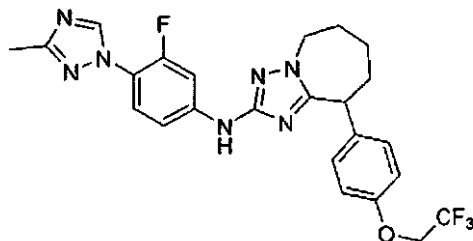
(S)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Una mezcla racémica de N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (250 mg del Ejemplo 110) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 115 mg de pico A (primero en eluir, ejemplo 111) y 117 mg de pico B (segundo en eluir, ejemplo 112). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (20 x 250 mm, 5 μm), metanol al 20 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 70 ml/min, absorbancia 268 nm. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 111 y 112) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 110).

Ejemplo 113

N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

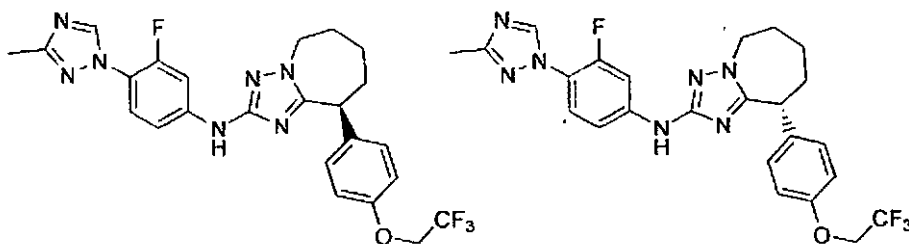


- 5 Etapa A: Se acoplaron 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (0,750 g, 1,91 mmol, de la preparación Q) y ácido 6-cloro-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)hexanoico (0,650 g, 2,00 mmol, de la preparación AW) [la N-metilmorfolina (1,05 ml, 9,54 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,300 ml, 9,54 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del
- 10 Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)pentil)-N-(5-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 538,5.

- Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)pentil)-N-(5-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (1,03 g, 1,91 mmol), yoduro sódico (1,43 g, 9,54 mmol) y diisopropiletilamina (0,167 ml, 9,54 mmol) en acetona (10 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La
- 15 reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/cloroformo), para dar 480 mg (rendimiento del 48 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se recrystalizó en EtOH, para dar 225 mg (rendimiento del 23 %) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 502,4. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J = 13,7,2,1 Hz, 1 H), 7,60 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 4,36 (c, J = 8,2 Hz, 2 H), 4,28 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,21 - 4,26 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,17 - 2,28 (m, 1 H), 2,04 - 2,14 (m, 1 H), 1,84 - 2,03 (m, 4 H).
- 20

Ejemplo 114 y Ejemplo 115

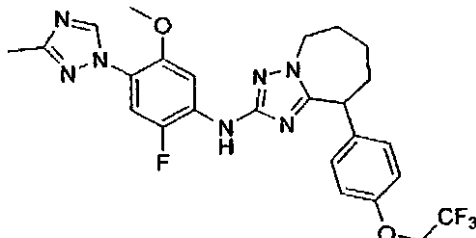
- (S)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina
- 25



- Etapa A: Una mezcla racémica de N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (186 mg del Ejemplo 113) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 89 mg de pico A (primero en eluir, ejemplo 114) y 89 mg de pico B (segundo en eluir, ejemplo 115). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (20 x 250 mm, 5 μm), metanol al 25 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 50 ml/min, absorbancia 220 nm. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 114 y 115) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 113).
- 30

Ejemplo 116

N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

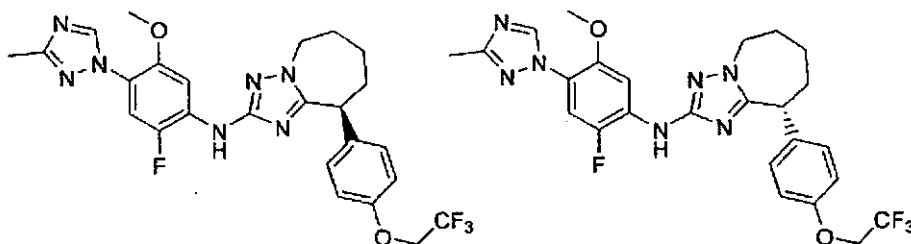


- 5 Etapa A: Se acoplaron 2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (1,50 g, 3,54 mmol, de la preparación B) y ácido 6-cloro-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)hexanoico (1,21 g, 3,72 mmol, de la preparación AW) [la N-metilmorfolina (1,95 ml, 17,7 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,560 ml, 17,7 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)pentil)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un sólido espumoso de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 568,5.

- Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)pentil)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,01 g, 3,54 mmol), yoduro sódico (2,65 g, 17,7 mmol) y diisopropiletilamina (1,55 ml, 8,85 mmol) en acetona (10 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/cloroformo), para dar 474 mg (rendimiento del 25 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 532,5. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,55 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,86 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 4,36 (c, J = 8,2 Hz, 2 H), 4,17 - 4,26 (m, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,15 - 2,28 (m, 1 H), 1,93 - 2,13 (m, 3 H), 1,80 - 1,93 (m, 2 H).

Ejemplo 117 y Ejemplo 118

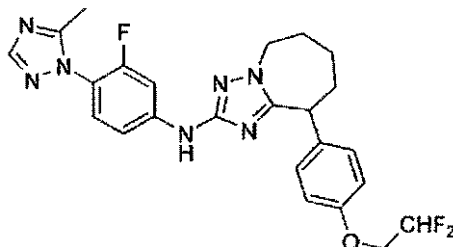
(S)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



- 25 Etapa A: Una mezcla racémica de N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (205 mg del Ejemplo 116) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 79 mg de pico A (primero en eluir, ejemplo 117) y 79 mg de pico B (segundo en eluir, ejemplo 118). Procedimiento de SFC: Chiralpak AD-H (20 x 150 mm, 5 μm), metanol al 15 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 50 ml/min, absorbancia 220 nm. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 117 y 118) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 116).

Ejemplo 119

9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

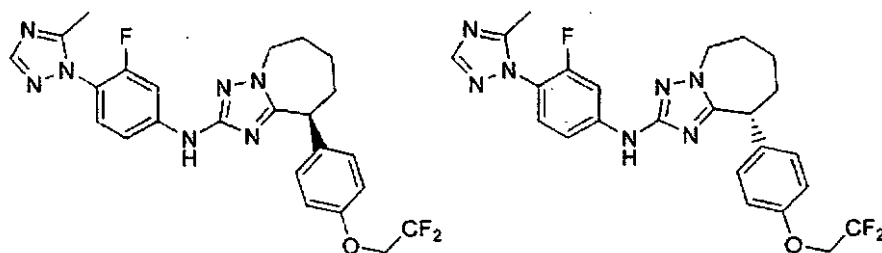


5 Etapa A: Se acoplaron 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (1,22 g, 3,10 mmol, de la preparación C) y ácido 6-cloro-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)hexanoico (1,0 g, 3,26 mmol, de la preparación AX) [la N-metilmorfolina (1,71 ml, 15,5 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,490 ml, 15,5 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)pentil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 520,5.

15 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)pentil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (1,98 g, 3,81 mmol), yoduro sódico (2,86 g, 19,1 mmol) y diisopropiletilamina (3,33 ml, 19,1 mmol) en acetona (30 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 18 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/cloroformo). El producto purificado se recrystalizó en etanol, para dar 294 mg (rendimiento del 16 %) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 484,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,93 (s, 1 H), 7,66 (dd, J = 12,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,21 - 7,25 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,01 (dd, J = 8,2, 2, Hz, 1 H), 6,88 - 6,94 (m, 3 H), 6,07 (tt, J = 55,2, 4,3, 4,1 Hz, 1 H), 4,27 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 4,23 (dt, J = 6,8, 3,5 Hz, 2 H), 4,17 (td, J = 113,0, 4,1 Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,15 - 2,27 (m, 1 H), 2,02 - 2,12 (m, 1 H), 1,80 - 2,00 (m, 4 H).

Ejemplo 120 y Ejemplo 121

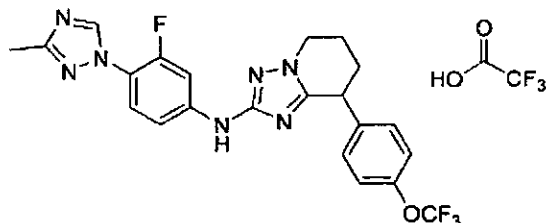
25 (S)-9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



30 Etapa A: Una mezcla racémica de 9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (250 mg del Ejemplo 119) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 115 mg de pico A (primero en eluir, ejemplo 120) y 117 mg de pico B (segundo en eluir, ejemplo 121). Procedimiento de SFC: Chiralcel OJ-H (30 x 150 mm, 5 µm), metanol al 30 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 50 ml/min, absorbancia 220 nm. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 120 y 121) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 119).

Ejemplo 122

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

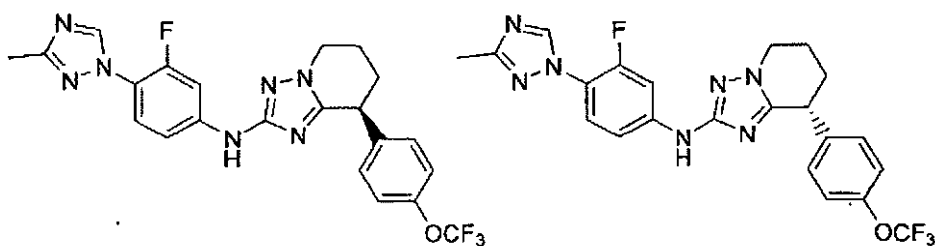


- 5 Etapa A: Se acoplaron 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (0,578 g, 1,471 mmol), de la preparación Q) y ácido 5-cloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)pentanoico (0,480 g, 1,62 mmol, de la preparación AAK) [la N-metilmorfolina (0,81 ml, 7,36 mmol) se sustituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,185 ml, 5,88 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(4-cloro-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)butil)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un residuo de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 510,1,

- 10 Etapa B: Una solución de 5-(4-cloro-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)butil)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,150 g, 1,47 mmol), yoduro sódico (1,10 g, 7,35 mmol) y diisopropiletilamina (0,514 ml, 2,94 mmol) en acetona (5 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título en forma de la sal TFA (190 mg, rendimiento del 21 %). CL-EM (M+H)⁺ 474,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,80 (1 H, s), 7,75 (1 H, dd, J = 13,7,2,4 Hz), 7,52 - 7,64 (1 H, m), 7,23 - 7,39 (5 H, m), 4,36 (1 H, t, J = 6,9 Hz), 4,19 - 4,29 (2 H, m), 2,47 (3 H, s), 2,34 - 2,43 (1 H, m), 2,08 - 2,26 (2 H, m), 1,98 - 2,09 (1 H, m).

20 **Ejemplo 123 y Ejemplo 124**

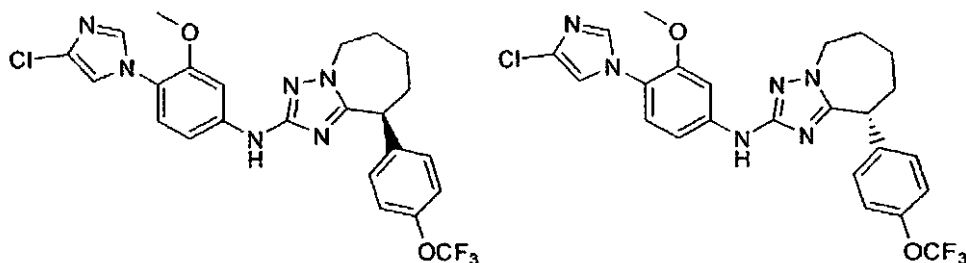
(S)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y (R)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



- 25 Etapa A: Una mezcla racémica de trifluoroacetato de N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (151 mg del Ejemplo 122) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 63 mg de pico A (primero en eluir, ejemplo 123) y 61,3 mg de pico B (segundo en eluir, ejemplo 124). Procedimiento de SFC: Chiralpak AD-H (4,6 x 250 mm, 5 μm), metanol al 35 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 2,0 ml/min, absorbancia 268 nm. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 123 y 124) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 122).

Ejemplo 125 y Ejemplo 126

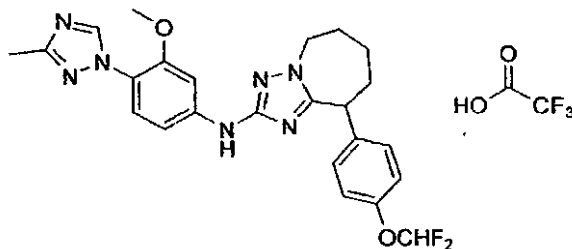
(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Una mezcla racémica de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (253 mg del Ejemplo 31) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 112 mg de pico A (primero en eluir, ejemplo 125) y 104 mg de pico B (segundo en eluir, ejemplo 126). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μ M), metanol al 25 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 2,0 ml/min, absorbancia 268 nm. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 125 y 126) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 31).

Ejemplo 127

2,2,2-Trifluoroacetato de 9-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

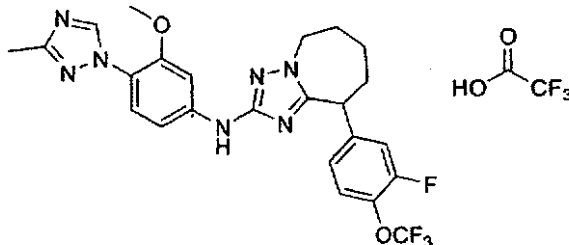


Etapa A: Se acoplaron 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (0,250 g, 0,617 mmol), de la preparación F) y ácido 6-cloro-2-(4-(difluorometoxi)fenil)hexanoico (0,271 g, 0,925 mmol, de la preparación AZ) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,078 ml, 2,47 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-(difluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un residuo de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 518,2.

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(difluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,320 g, 0,618 mmol), yoduro sódico (0,463 g, 3,09 mmol) y diisopropilamina (0,216 ml, 1,24 mmol) en acetona (4 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título en forma de la sal TFA (22 mg, rendimiento del 6 %). CL-EM (M+H)⁺ 482,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,13 (1 H, s a), 8,98 (1 H, s), 7,64 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,37 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,16 (3 H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 - 7,12 (2 H, m), 6,31 - 6,70 (1 H, m), 4,49 (1 H, d, J = 5,8 Hz), 4,39 (1 H, d, J = 14,3 Hz), 4,27 (1 H, s a), 3,90 - 3,98 (3 H, m), 2,56 (3 H, s), 2,36 (1 H, s a), 2,17 (1 H, s a), 1,96 (4 H, s a).

Ejemplo 128

2,2,2-Trifluoroacetato de 9-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

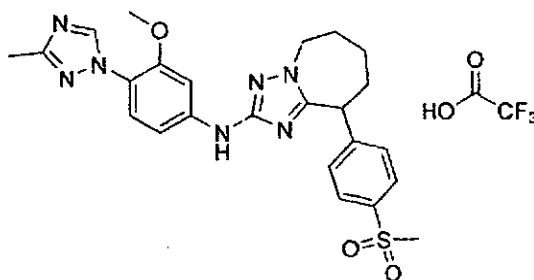


- 5 Etapa A: Se acoplaron 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (0,250 g, 0,617 mmol), de la preparación F) y ácido 6-cloro-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)hexanoico (0,304 g, 0,925 mmol, de la preparación AY) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,078 ml, 2,47 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un residuo de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 554,1.

- 15 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,342 g, 0,617 mmol), yoduro sódico (0,463 g, 3,09 mmol) y diisopropiletilamina (0,216 ml, 1,24 mmol) en acetona (4 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título en forma de la sal TFA (91,7 mg, rendimiento del 22 %). CL-EM (M+H)⁺ 518,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,88 - 2,05 (m, 4 H) 2,17 (d, J = 4,88 Hz, 1 H) 2,24 - 2,36 (m, 1 H) 2,56 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,23 - 4,31 (m, 1 H) 4,32 - 4,39 (m, 1 H) 4,41 (dd, J = 8,24, 2,14 Hz, 1 H) 6,91 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 7,09 (dd, J = 8,55, 2,14 Hz, 1 H) 7,33 (t, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 1 H) 7,40 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 8,95 (s, 1 H).

Ejemplo 129

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

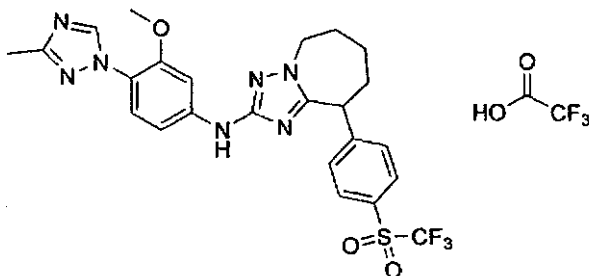


- 25 Etapa A: Se acoplaron 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (0,250 g, 0,617 mmol), de la preparación F) y ácido 6-cloro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)hexanoico (0,282 g, 0,925 mmol, de la preparación AAL) y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,077 ml, 2,47 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un residuo de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 530,1.

- 35 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,327 g, 0,617 mmol), yoduro sódico (0,462 g, 3,08 mmol) y diisopropiletilamina (0,215 ml, 1,23 mmol) en acetona (4 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título en forma de la sal TFA (115 mg, rendimiento del 29 %). CL-EM (M+H)⁺ 494,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,81 (1 H, s, a), 9,04 (1 H, s), 8,02 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,35 - 7,44 (3 H, m), 7,16 (1 H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 4,50 - 4,59 (1 H, m), 4,38 - 4,46 (1 H, m), 4,29 - 4,38 (1 H, m), 3,98 (3 H, s), 3,11 (3 H, s), 2,60 (3 H, s), 2,40 (1 H, dd, J = 14,6, 8,2 Hz), 2,21 (1 H, d, J = 15,0 Hz), 2,02 (4 H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo 130

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometilsulfonyl)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

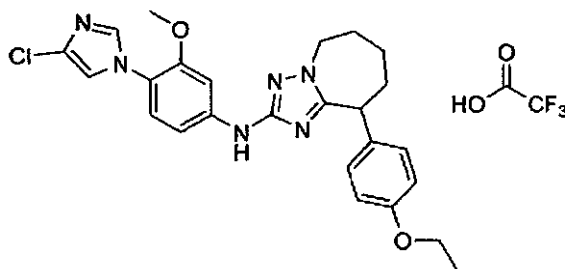


- 5 Etapa A: Se acoplaron 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (0,250 g, 0,617 mmol), de la preparación F) y ácido 6-cloro-2-(4-(trifluorometilsulfonyl)fenil)hexanoico (0,221 g, 0,617 mmol, de la preparación AAM) [la N-metilmorfolina (0,339 ml, 3,08 mmol) se sustituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,069 ml, 2,21 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del
- 10 Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-(trifluorometilsulfonyl)fenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un residuo de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 584,0.

- Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(trifluorometilsulfonyl)fenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,322 g, 0,551 mmol), yoduro sódico (0,413 g, 2,76 mmol) y diisopropiletilamina (0,193 ml, 1,01 mmol) en acetona (4 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h.
- 15 La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título en forma de la sal TFA (83,7 mg, rendimiento del 21 %). CL-EM (M+H)⁺ 548,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,89 (1 H, s), 8,26 (1 H, s a), 8,09 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,52 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 4,49 (1 H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 4,29 - 4,38 (2 H, m), 3,93 (3 H, s), 2,57 (3 H, s), 2,30 - 2,40 (1 H, m), 2,16 - 2,25 (1 H, m), 1,91 - 2,08 (4 H, m).
- 20

Ejemplo 131

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-etoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



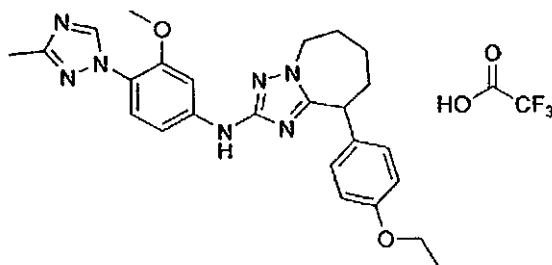
- 25 Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (0,500 g, 1,18 mmol), de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(4-etoxifenil)hexanoico (0,351 g, 1,30 mmol, de la preparación AAN) [la N-metilmorfolina (0,647 ml, 5,89 mmol) se sustituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,148 ml, 4,71 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13.
- 30 Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-etoxifenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un residuo de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 515,1.

- Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-etoxifenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,607 g, 1,18 mmol), yoduro sódico (0,883 g, 5,89 mmol) y diisopropiletilamina (0,411 ml, 2,36 mmol) en acetona (10 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 2 h. La reacción se
- 35 concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título en forma de la sal TFA (110 mg, rendimiento del 15 %). CL-EM (M+H)⁺ 479,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,88 (1 H, s a), 7,66 (1 H, s), 7,34 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,11 - 7,21 (2 H, m), 7,07 (1 H, s), 6,96 - 7,01 (2 H, m), 6,89 - 6,95 (2 H, m), 4,54 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 4,34 - 4,44 (1H, m), 4,21 (1 H, dd, J = 14,3, 7,9 Hz), 4,05 (2 H, c, J = 7,0 Hz), 3,88 (3 H, s), 2,35 - 2,47 (1 H, m), 2,06 - 2,15 (1 H,

m), 1,88 - 1,99 (4 H, m), 1,44 (3 H, t, $J = 6,9$ Hz).

Ejemplo 132

2,2,2-Trifluoroacetato de 9-(4-etoxifenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



5

Etapa A: Se acoplaron 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (0,500 g, 1,23 mmol), de la preparación F) y ácido 6-cloro-2-(4-etoxifenil)hexanoico (0,367 g, 1,36 mmol, de la preparación AAN) [la N-metilmorfolina (0,678 ml, 6,17 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,155 ml, 4,94 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-etoxifenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un residuo de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 496,2.

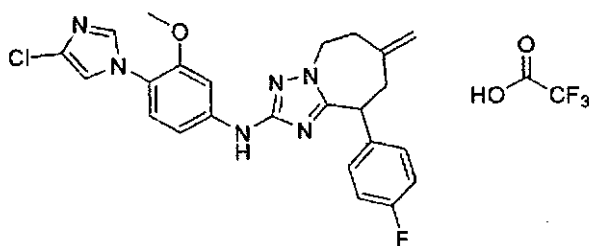
10

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-etoxifenil)pentil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,612 g, 1,23 mmol), yoduro sódico (0,925 g, 6,17 mmol) y diisopropiletilamina (0,431 ml, 2,47 mmol) en acetona (5 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título en forma de la sal TFA (57,5 mg, rendimiento del 8 %). CL-EM (M+H)⁺ 460,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,61 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,43 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,07 (1 H, dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 7,01 (2 H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,88 - 6,94 (2 H, m), 4,44 - 4,48 (1 H, m), 4,36 (1 H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,16 - 4,24 (1 H, m), 4,05 (2 H, c, $J = 7,0$ Hz), 3,91 (3 H, s), 2,51 - 2,54 (3 H, m), 2,37 (1 H, dd, $J = 15,7, 7,8$ Hz), 2,06 - 2,13 (1 H, m), 2,05 - 2,14 (1 H, m), 1,89 - 1,97 (4 H, m), 1,42 - 1,46 (3 H, m).

20

Ejemplo 133

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



25

Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil-carbamimidato de metilo, yodhidrato (0,750 g, 1,77 mmol), de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-4-metilenhexanoico (0,499 g, 1,94 mmol, de la preparación AAI) [la N-metilmorfolina (0,971 ml, 8,83 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,222 ml, 7,07 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-etoxifenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un residuo de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 501,2.

30

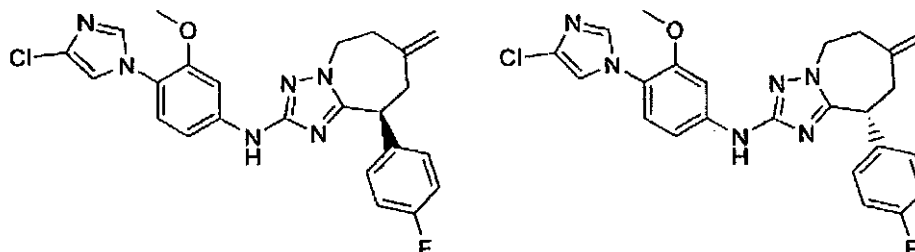
Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)-3-metilenopentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,100 g, 0,199 mmol), yoduro sódico (0,149 g, 0,997 mmol) y diisopropiletilamina (0,070 ml, 0,399 mmol) en acetona (2 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título en forma de la sal TFA (13,1 mg, rendimiento del 11 %). CL-EM (M+H)⁺ 465,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,35 (1 H, s a), 7,74 (1 H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,32 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,13 - 7,19 (3 H, m), 7,03 - 7,13 (4 H, m), 4,98 - 5,09 (2 H, m), 4,48 (1 H, dd, $J = 8,2, 3,7$ Hz), 4,29 - 4,43 (2 H, m), 3,87 (3 H, s), 2,98 (1 H, dd, $J = 14,0, 8,2$ Hz), 2,83 - 2,91 (1 H, m), 2,62 - 2,74 (2 H, m).

40

m).

Ejemplo 134 y Ejemplo 135

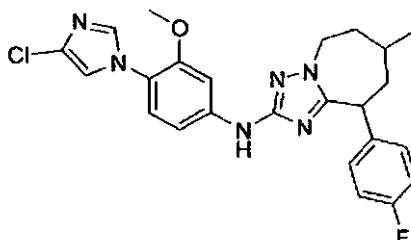
(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Una mezcla racémica de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (540 mg del Ejemplo 133) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 216 mg de pico A (primero en eluir, ejemplo 134) y 219 mg de pico B (segundo en eluir, ejemplo 135). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μ m), metanol al 30 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 2,0 ml/min, absorbancia 268 nm. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 134 y 135) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 133).

Ejemplo 136

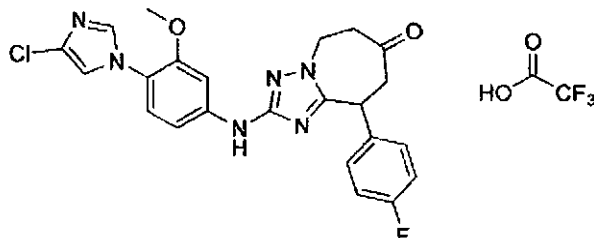
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Se disolvió N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (65 mg, 0,140 mmol, del ejemplo 133) en etanol (5 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió platino sobre carbono sulfurado (136 mg, 0,140 mmol) y el matraz se evacuó repetidamente y se lavó abundantemente con gas hidrógeno (globo). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno gas a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se filtró sobre celite. El celite se lavó con metanol y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (AcCN/agua/acetato amónico), para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros (51,6 mg, rendimiento del 74 %). CL-EM (M+H)⁺ 467,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d, mezcla de diastereómeros) δ ppm 7,53 (1 H, dd, J = 16,2, 1,5 Hz), 7,41 (1 H, t, J = 2,1 Hz), 7,29 - 7,34 (1 H, m), 6,95 - 7,16 (5 H, m), 6,71 - 6,79 (1 H, m), 4,62 (1 H, s a), 3,96 - 4,16 (1 H, m), 3,73 - 3,88 (3 H, m), 2,00 - 2,10 (2 H, m), 1,91 (1 H, dd, J = 14,2, 6,6 Hz), 1,71 - 1,85 (1 H, m), 1,50 - 1,68 (2 H, m), 1,09 (3 H, dd, J = 16,9, 6,6 Hz).

Ejemplo 137

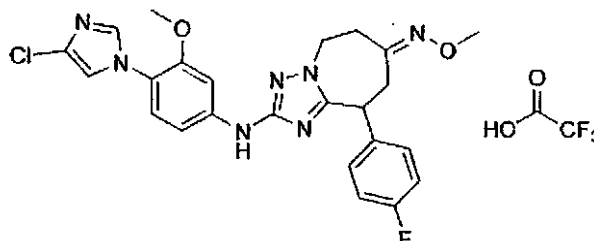
2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona



- 5 Etapa A: Una solución de peryodato sódico (138 mg, 0,645 mmol) en agua (5,0 ml) se añadió durante un periodo de 10 min, mediante una pipeta, a una solución agitada vigorosamente de la N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (100 mg, 0,215 mmol, del ejemplo 133) y tetraóxido de osmio (5,47 mg, 0,022 mmol) en THF (5,0 ml). La reacción se agitó durante 1 h y después se diluyó con agua (150 ml)/salmuera (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título en forma de la sal TFA (60 mg, rendimiento del 47 %). CL-EM (M+H)⁺ 467,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,24 (1 H, s a), 8,12 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,19 - 7,24 (1 H, m), 7,07 - 7,18 (5 H, m), 4,71 (1 H, dd, J = 8,5, 4,0 Hz), 4,54 - 4,64 (1 H, m), 4,45 - 4,54 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,44 (1 H, dd, J = 14,3, 8,5 Hz), 3,16 (1 H, dd, J = 14,3, 4,0 Hz), 2,89 - 3,06 (2 H, m).
- 10
- 15

Ejemplo 138

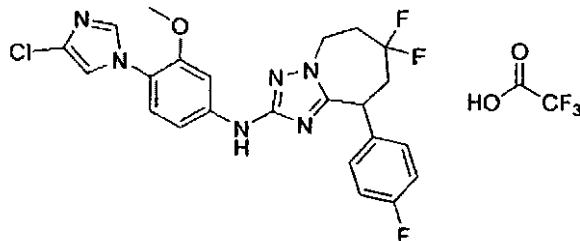
2,2,2-Trifluoroacetato de (E)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona O-metil oxima



- 20 Etapa A: A una solución de 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (100 mg, 0,214 mmol, del ejemplo 137) en etanol (1,1 ml) se le añadieron clorhidrato de metoxilamina (3 5,8 mg, 0,428 mmol) y DIPEA (112 ml, 0,643 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar la sal TFA del compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros E/Z (76,7 mg, rendimiento del 56 %). CL-EM (M+H)⁺ 496,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,52 - 9,79 (1 H, m), 8,02 (1 H, s), 7,25 - 7,36 (1 H, m), 7,05 - 7,25 (7 H, m), 4,46 - 4,73 (3 H, m), 3,81 - 3,97 (6 H, m), 2,95 - 3,24 (3 H, m), 2,84 (1 H, t, J = 5,8 Hz).
- 25

Ejemplo 139

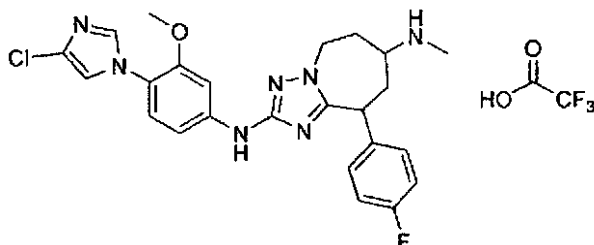
2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7,7-difluoro-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



- 5 Etapa A: A un matraz de fondo redondo de 10 ml se le añadió 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (100 mg, 0,214 mmol, del Ejemplo 137). El recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió DCM (1 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió DAST (0,071 ml, 0,535 mmol) y la mezcla de reacción agitada se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 18 h, se añadió cuidadosamente NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml). Los
- 10 extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título (8,2 mg, rendimiento del 6 %) en forma de una sal TFA. CL-EM (M+H)⁺ 489,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,14 (1 H, s a), 8,11 (1 H, s), 7,03 - 7,45 (7 H, m), 4,59 (1 H, s a), 4,26 - 4,46 (2 H, m), 3,87 (3 H, s), 2,29 - 2,84 (4 H, m).

Ejemplo 140

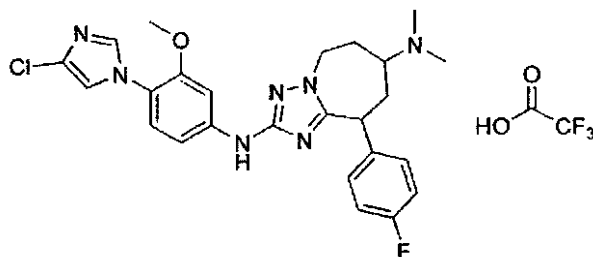
2,2,2-Trifluoroacetato de N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-N7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2,7-diamina



- 20 Etapa A: Se añadió 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (100 mg, 0,214 mmol, del ejemplo 137) a una mezcla de metanamina (66,5 mg, 2,14 mmol) y cianoborohidruro sódico (857 µl, 0,857 mmol) en etanol (1,1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 16 h y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título (65,2 mg, rendimiento del 49 %) en forma de una sal TFA. CL-EM (M+H)⁺ 482,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (1 H, s), 7,53 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,35 (1 H, s), 7,23 - 7,30 (1 H, m), 7,09 - 7,21 (5 H, m), 4,61 (1 H, ddd, J = 15,0, 6,0, 2,1 Hz), 3,97 - 4,06 (3 H, m), 3,82 - 3,91 (3 H, m), 2,94 (1 H, dd, J = 113,9, 6,0 Hz), 2,71 - 2,78 (3 H, m), 2,38 (1 H, s a), 2,24 (1 H, ddd, J = 14,3, 11,4, 3,1 Hz), 1,94 - 2,07 (1 H, m).
- 25

Ejemplo 141

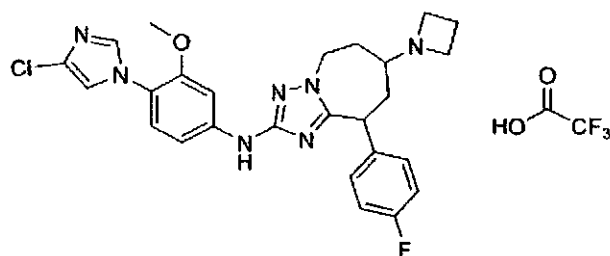
- 30 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-N7,N7-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2,7-diamina



Etapa A: Se añadió 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (100 mg, 0,214 mmol, del ejemplo 137) a una mezcla de dimetilamina (2 M en THF, 1,07 ml, 2,14 mmol) y cianoborohidruro sódico (1,0 M en THF, 857 μ l, 0,857 mmol) en etanol (1,1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 16 h y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título (59,5 mg, rendimiento del 43 %) en forma de una sal TFA. CL-EM (M+H)⁺ 496,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,90 - 7,99 (1 H, m), 7,32 - 7,39 (1 H, m), 7,19 - 7,25 (1 H, m), 7,09 - 7,17 (4 H, m), 6,91 - 7,04 (2 H, m), 4,99 (1 H, s a), 4,70 (1 H, ddd, *J* = 15,2, 5,3, 2,4 Hz), 4,03 (1 H, dd, *J* = 14,2, 12,1 Hz), 3,86 - 3,97 (3 H, m), 3,39 - 3,55 (1 H, m), 3,03 (1 H, dd, *J* = 13,9, 5,6 Hz), 2,74 - 2,88 (6 H, m), 2,52 (1 H, s a), 2,17 - 2,33 (1 H, m), 1,97 - 2,13 (1 H, m), 1,37 - 1,51 (1 H, m).

Ejemplo 142

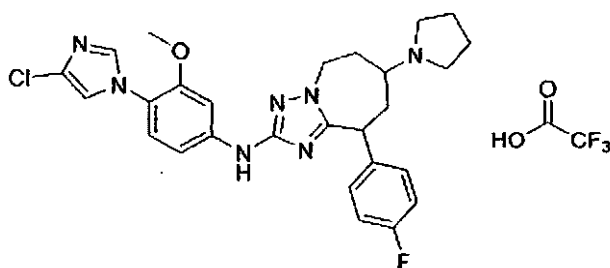
7-(azetidin-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Se añadió 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (50 mg, 0,107 mmol, del ejemplo 137) a una mezcla de azetidina (6,11 mg, 0,107 mmol) y cianoborohidruro sódico (1,0 M en THF, 428 μ l, 0,428 mmol) en etanol (0,535 ml). La mezcla se agitó a ta durante 16 h y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título (18,7 mg, rendimiento del 27 %) en forma de una sal TFA. CL-EM (M+H)⁺ 508,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,63 (1 H, d, *J* = 3,7 Hz), 7,89 - 7,98 (1 H, m), 7,31 - 7,38 (1 H, m), 7,07 - 7,22 (5 H, m), 7,01 (2 H, dd, *J* = 8,5, 4,9 Hz), 4,92 (2 H, d, *J* = 4,6 Hz), 4,64 - 4,77 (1 H, m), 4,42 (2 H, s a), 3,98 - 4,10 (1 H, m), 3,66 - 3,97 (5 H, m), 2,58 - 2,90 (2 H, m), 2,14 - 2,44 (4 H, m).

Ejemplo 143

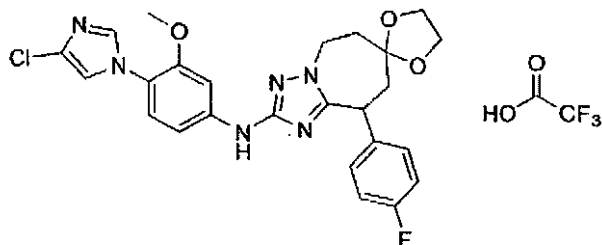
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Se añadió 2-(4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (50 mg, 0,107 mmol, del ejemplo 137) a una mezcla de pirrolidina (7,62 mg, 0,107 mmol) y cianoborohidruro sódico (1,0 M en THF, 428 μ l, 0,428 mmol) en etanol (0,535 ml). La mezcla se agitó a ta durante 48 h y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título (24,8 mg, rendimiento del 35 %) en forma de una sal TFA. CL-EM (M+H)⁺ 522,4. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,80 (1 H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,35 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz), 6,98 - 7,22 (7 H, m), 4,96 (1 H, s a), 4,65 - 4,74 (1 H, m), 3,97 - 4,09 (1 H, m), 3,78 - 3,97 (5 H, m), 3,38 (1 H, s a), 2,92 - 3,02 (1 H, m), 2,84 (2 H, d, *J* = 4,9 Hz), 2,36 - 2,53 (2 H, m), 2,03 - 2,31 (5 H, m).

Ejemplo 144

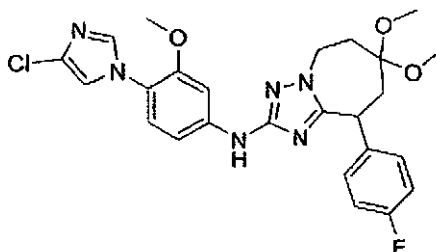
2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidroespiro[[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7,2'-[1,3]dioxolan]-2-amina



- 5 Etapa A: Una solución de 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (84 mg, 0,180 mmol, del ejemplo 137) en benceno (1 ml) se trató con etilenglicol (0,011 ml, 0,198 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (34,2 mg, 0,180 mmol). La mezcla se calentó a reflujo usando un purgador Dean-Stark durante 6 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces más
10 con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título (39,4 mg, rendimiento del 34 %) en forma de una sal TFA. CL-EM (M+H)⁺ 511,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,75 (1 H, s a), 7,30 - 7,33 (1 H, m), 7,25 - 7,29 (2 H, m), 7,09 - 7,17 (3 H, m), 7,06 (1 H, s a), 7,02 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 4,45 - 4,54 (1 H, m),
15 4,32 - 4,42 (2 H, m), 4,02 - 4,11 (4 H, m), 3,83 (3 H, s), 2,32 - 2,40 (1 H, m), 2,23 (1 H, d, J = 13,7 Hz), 2,08 - 2,19 (2 H, m).

Ejemplo 145

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7,7-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

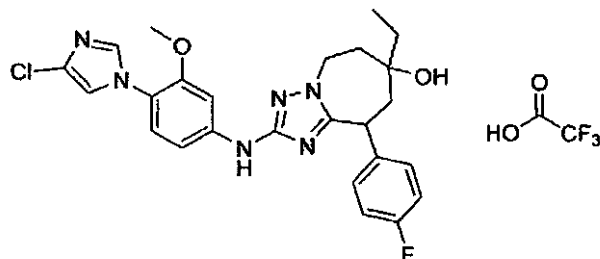


- 20 Etapa A: A una solución agitada de 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (200 mg, 0,428 mmol, del ejemplo 137) en MeOH (2 ml) se le añadió ortoformiato de trimetilo (0,469 ml, 4,28 mmol) seguido de Ts-OH (8,15 mg, 0,043 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó
25 usando HPLC preparativa de fase inversa (AcCN/agua/acetato amónico), para dar el compuesto del título (104 mg, rendimiento del 46 %). CL-EM (M+H)⁺ 513,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,51 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,40 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,31 - 7,35 (2 H, m), 7,06 - 7,14 (3 H, m), 7,02 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 6,78 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,59 (1 H, s), 4,39 (1 H, ddd, J = 14,7, 5,9, 2,3 Hz), 4,20 - 4,28 (1 H, m), 4,11 - 4,17 (1 H, m), 3,76 (3 H, s), 3,29 (3 H, s), 3,26 (3 H, s), 2,35 - 2,43 (2 H, m), 2,05 - 2,12 (1 H, m), 1,89 (1 H, ddd, J = 14,5, 11,9, 2,3 Hz).

30

Ejemplo 146

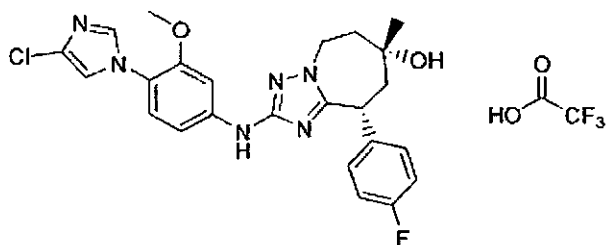
2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-etil-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol



- 5 Etapa A: Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con yoduro de cobre (I) (8,16 mg, 0,043 mmol) en THF (1 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución agitada se le añadió gota a gota una solución de bromuro de etilmagnesio (0,714 ml, 2,142 mmol, 3 M en Et₂O) y se agitó durante 20 min. A esto se le añadió 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (100 mg, 0,214 mmol, del ejemplo 137) en THF (1 ml) y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h más y después se calentó lentamente a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con cloruro de amonio saturado y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título (14,2 mg, rendimiento del 10 %) en forma de una sal TFA. CL-EM (M+H)⁺ 497,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,14 (1 H, s a), 7,45 - 7,97 (2 H, m), 7,05 - 7,20 (6 H, m), 4,63 - 4,77 (2 H, m), 4,36 - 4,49 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 1,88 - 2,35 (4 H, m), 1,71 (2 H, c, J = 7,4 Hz), 1,24 - 1,51 (1 H, m), 1,03 (3 H, t, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 147

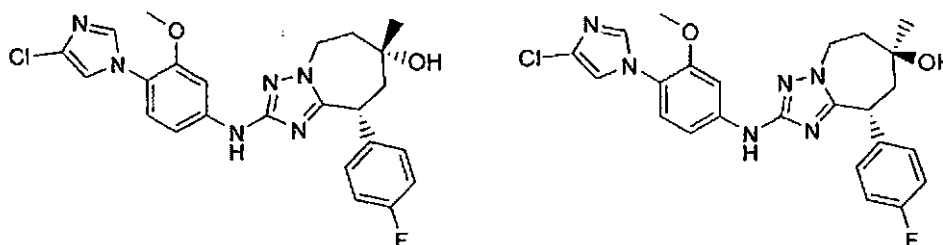
2,2,2-Trifluoroacetato de *rel*-(7R,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol



- 20 Etapa A: Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con yoduro de cobre (I) (8,16 mg, 0,043 mmol) en THF (1 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución agitada se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio (1,53 ml, 2,142 mmol, 1,4 M en THF) y se agitó durante 20 min. A una solución de cuprato de metilo se le añadió 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (100 mg, 0,214 mmol, del ejemplo 137) en THF (1 ml) y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h más. La mezcla resultante se inactivó lentamente con cloruro de amonio saturado y la fase acuosa se lavó con EtOAc (x 3). Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título (21,6 mg, rendimiento del 17 %) en forma de una sal TFA. CL-EM (M+H)⁺ 483,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,36 (1 H, s a), 9,30 (1 H, s a), 8,05 (1 H, s), 7,22 - 7,33 (2 H, m), 7,08 - 7,20 (6 H, m), 4,62 - 4,76 (2 H, m), 4,34 - 4,46 (1 H, m), 3,82 - 3,92 (3 H, m), 2,16 - 2,34 (2 H, m), 2,04 - 2,14 (1 H, m), 1,92 - 2,04 (1 H, m), 1,43 - 1,53 (3 H, m).

Ejemplo 148 y Ejemplo 149

2,2,2-Trifluoroacetato de (7R,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol y (7S,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol

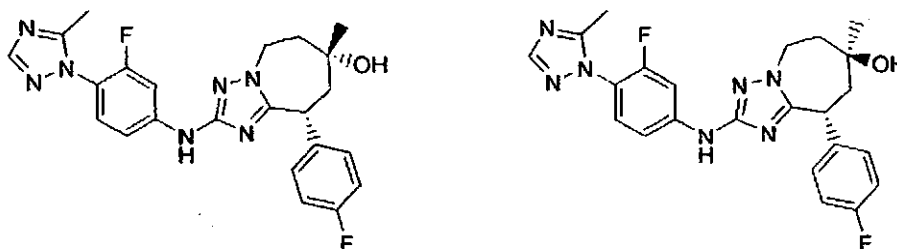


Etapa A: Una solución de peryodato sódico (276 mg, 1,29 mmol) en agua (5,0 ml) se le añadió durante un periodo de 10 min una solución agitada vigorosamente de la (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7-metileno-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (200 mg, 0,430 mmol, del ejemplo 134) y tetraóxido de osmio (10,9 mg, 0,043 mmol) en THF (5,0 ml). La reacción se agitó durante 1 h y después se diluyó con agua (150 ml)/salmuera (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, para dar (R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (192 mg, rendimiento del 77 %). CL-EM (M+H)⁺ 467,1.

Etapa B: Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con yoduro de cobre (I) (15,7 mg, 0,082 mmol) en THF (2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio (2,94 ml, 4,11 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 min. A la solución de cuprato de metilo se le añadió (R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (192 mg, 0,411 mmol) en THF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 %/Cloroformo, flujo = 25 ml/min, gradiente lineal), para dar el diastereómero A (Ejemplo 149, primero en eluir) y 36,2 mg del diastereómero B (Ejemplo 148, segundo en eluir). El diastereómero A (primero en eluir) se purificó de nuevo usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar 33,2 mg de Ejemplo 149 en forma de la sal TFA. Datos para el Ejemplo 148: CL-EM (M+H)⁺ 483,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,52 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,39 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,21 - 7,26 (2 H, m), 7,06 - 7,12 (3 H, m), 7,03 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 6,81 (1 H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 6,60 (1 H, s), 4,51 (1 H, ddd, J = 14,9, 8,2, 2,0 Hz), 4,15 - 4,22 (1 H, m), 4,05 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,77 (3 H, s), 2,42 (1 H, dd, J = 13,6, 11,4 Hz), 2,10 - 2,17 (2 H, m), 2,02 - 2,10 (1 H, m), 1,58 (3 H, s), 1,54 (1 H, s). Datos para el Ejemplo 149: CL-EM (M+H)⁺ 483,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,80 (1 H, s), 7,26 - 7,31 (3 H, m), 7,10 - 7,17 (3 H, m), 7,05 - 7,10 (2 H, m), 4,62 - 4,70 (2 H, m), 4,37 (1 H, ddd, J = 14,7, 5,1, 2,4 Hz), 3,85 (3 H, s), 2,14 - 2,30 (2 H, m), 2,03 - 2,11 (1 H, m), 1,92 - 2,01 (1 H, m), 1,48 (3 H, s).

Ejemplo 150 y Ejemplo 151

2,2,2-Trifluoroacetato de *rel*-(7R,9R)-2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol y 2,2,2-Trifluoroacetato de *rel*-(7S,9R)-2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol



Etapa A: Se acoplaron yodhidrato de N'-3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamimidato de metilo (2,78 g, 7,08 mmol, de la preparación C) y ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-4-metilenhexanoico (2,00 g, 7,79 mmol, de la preparación AAI) [la N-metilmorfolina (3,89 ml, 35,4 mmol) se sustituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,889 ml, 28,3 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se aisló 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)-3-metilenopentil)-N-(3-fluoro-4-(5-

metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un residuo de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 470,1.

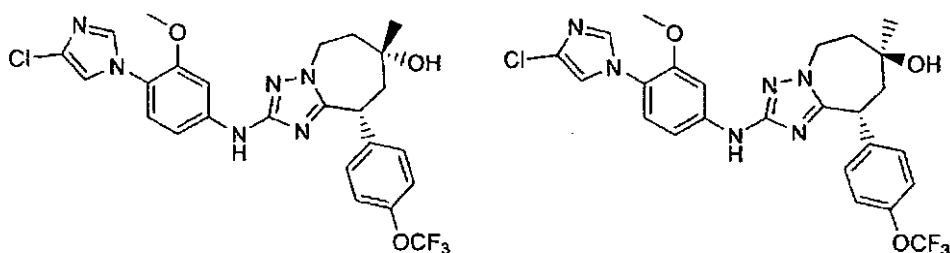
Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)-3-metilenopentil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (3,33 g, 7,09 mmol), yoduro sódico (5,31 g, 35,4 mmol) y diisopropiletilamina (2,48 ml, 14,2 mmol) en acetona (50 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 1 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 %/cloroformo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, para dar N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-7-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (2,0 g, rendimiento del 52 %). CL-EM (M+H)⁺ 434,1.

Etapa C: Una solución de peryodato sódico (2,78 g, 13,0 mmol) en agua (10 ml) se añadió durante un periodo de 10 min mediante una pipeta a una solución agitada vigorosamente de la N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-7-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (1,88 g, 4,34 mmol) y tetraóxido de osmio (110 mg, 0,43 mmol) en THF (10,0 ml). La reacción se agitó durante 1 h y después se diluyó con agua (150 ml)/salmuera (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, para dar 2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (1,47 g, rendimiento del 78 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (M+H)⁺ 436,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,98 (1 H, s), 7,70 (1 H, dd, J = 12,5, 2,1 Hz), 7,27 - 7,34 (1 H, m), 6,96 - 7,21 (5 H, m), 4,62 (1 H, dd, J = 8,9, 3,7 Hz), 4,41 - 4,56 (2 H, m), 3,36 (1 H, dd, J = 14,2, 9,0 Hz), 3,11 (1 H, dd, J = 14,2, 3,8 Hz), 2,83 - 3,01 (2 H, m), 2,40 (3 H, s).

Etapa D: Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con yoduro de cobre (I) (35,0 mg, 0,184 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución agitada se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio (6,56 ml, 9,19 mmol) y se agitó durante 20 min. A esto se le añadió 2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (400 mg, 0,919 mmol) en THF (1 ml) y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con cloruro de amonio saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se recogió y se lavó con H₂O (100 ml), solución ac. sat. de NaHCO₃ (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar (7R,9S)-2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol, TFA (42,9 mg, 0,072 mmol, rendimiento del 8 %, Ejemplo 151, primer isómero en eluir) y (7S,9S)-2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol, TFA (37,3 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 6,82 %, Ejemplo 150, segundo isómero en eluir). Datos para el Ejemplo 150: CL-EM (M+H)⁺ 452,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,57 (1 H, s), 8,27 (1 H, s), 7,73 (1 H, dd, J = 12,5, 2,1 Hz), 7,23 - 7,38 (4 H, m), 7,09 - 7,18 (2 H, m), 4,65 - 4,75 (2 H, m), 4,40 - 4,49 (1 H, m), 2,59 (3 H, s), 2,24 - 2,32 (1 H, m), 2,17 - 2,24 (1 H, m), 2,08 (1 H, d, J = 4,3 Hz), 1,93 - 2,04 (1 H, m), 1,50 (3 H, s). Datos para el Ejemplo 151: CL-EM (M+H)⁺ 452,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,14 (1 H, s), 7,72 (1 H, dd, J = 12,4, 2,3 Hz), 7,31 - 7,37 (2 H, m), 7,24 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,08 - 7,20 (4 H, m), 4,64 (1 H, ddd, J = 14,9, 8,2, 2,6 Hz), 4,34 (1 H, ddd, J = 15,0, 7,4, 2,6 Hz), 4,21 (1 H, dd, J = 10,1, 1,8 Hz), 4,00 (1 H, s), 2,50 - 2,59 (4 H, m), 2,09 - 2,27 (3 H, m), 1,52 (3 H, s).

Ejemplo 152 y Ejemplo 153

2,2,2-Trifluoroacetato de *rel*-(7R,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-metil-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol y 2,2,2-trifluoroacetato de *rel*-(7S,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-metil-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol

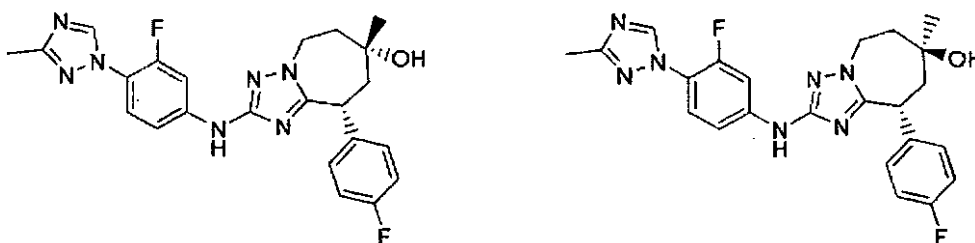


Etapa A: Se preparó 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona a partir de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (Preparación A) y ácido 6-cloro-4-metilen-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)hexanoico (Preparación AAJ) siguiendo los métodos y procedimientos combinados descritos en los Ejemplos 133 y 137.

Etapa B: Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con yoduro de cobre (I) (53,1 mg, 0,279 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio (9,96 ml, 14,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 min. A la solución de cuprato de metilo se le añadió 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (743 mg, 1,39 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se recogió y se lavó secuencialmente con H₂O (100 ml), solución ac. sat. de NaHCO₃ (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar *rel*-(7R,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-metil-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol (43 mg, rendimiento del 4 %, Ejemplo 152, primer isómero en eluir) y *rel*-(7S,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-metil-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol (39,6 mg, rendimiento del 4 %, Ejemplo 153, segundo isómero en eluir). Datos para el Ejemplo 152: CL-EM (M+H)⁺ 549,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,09 (1 H, s a), 8,02 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,26 - 7,38 (5 H, m), 7,08 - 7,20 (3 H, m), 4,63 - 4,75 (2 H, m), 4,40 (1 H, ddd, J = 14,9, 5,1, 2,3 Hz), 3,86 (3 H, s), 2,23 - 2,31 (1 H, m), 2,14 - 2,21 (1 H, m), 2,05 - 2,12 (1 H, m), 1,94 - 2,03 (1 H, m), 1,48 (3 H, s). Datos para el Ejemplo 153: CL-EM (M+H)⁺ 549,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,76 (1 H, s), 7,32 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,22 - 7,30 (5 H, m), 7,15 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 - 7,09 (2 H, m), 4,60 (1 H, ddd, J = 14,7, 8,3, 2,6 Hz), 4,30 (1 H, ddd, J = 14,9, 7,4, 2,4 Hz), 4,21 (1 H, dd, J = 10,1, 1,8 Hz), 3,83 - 3,87 (3 H, m), 2,54 (1 H, dd, J = 14,3, 10,4 Hz), 2,11 - 2,22 (3 H, m), 1,52 (3 H, s).

Ejemplo 154 y Ejemplo 155

2,2,2-Trifluoroacetato de *rel*-(7R,9R)-2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol y 2,2,2-trifluoroacetato de *rel*-(7S,9R)-2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol

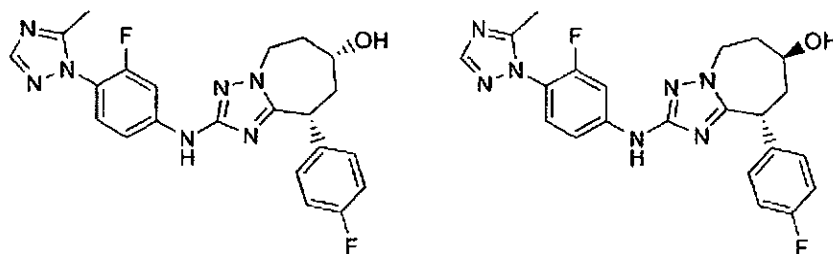


Etapa A: Se preparó 2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona a partir de 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (Preparación Q) y ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-4-metilenhexanoico (Preparación AAI) siguiendo los métodos y procedimientos combinados descritos en los Ejemplos 133 y 137.

Etapa B: Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con yoduro de cobre (I) (26,2 mg, 0,138 mmol) en THF (4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio (4,92 ml, 6,89 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min. A la solución de cuprato de metilo se le añadió 2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (300 mg, 0,689 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó secuencialmente con H₂O (100 ml), solución ac. sat. de NaHCO₃ (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar (7S,9R)-2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol (21 mg, rendimiento del 7 %, Ejemplo 155, primero en eluir) y (7R,9R)-2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol (43,7 mg, rendimiento del 11 %, Ejemplo 154). Datos para el Ejemplo 153: CL-EM (M+H)⁺ 452,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,71 (1 H, s a), 8,55 (1 H, s a), 7,59 - 7,68 (2 H, m), 7,21 - 7,28 (2 H, m), 7,06 - 7,18 (3 H, m), 4,58 - 4,67 (2 H, m), 4,39 (1 H, ddd, J = 14,8, 5,0, 2,4 Hz), 2,50 (3 H, s), 2,17 - 2,26 (1 H, m), 2,10 - 2,16 (1 H, m), 1,99 - 2,07 (1 H, m), 1,89 - 1,98 (1 H, m), 1,44 (3 H, s). Datos para el Ejemplo 153: CL-EM (M+H)⁺ 452,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,40 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,58 - 7,69 (2 H, m), 7,21 (2 H; dd, J = 8,5, 5,2 Hz), 7,16 (1 H, s), 7,07 - 7,13 (2 H, m), 7,03 (1 H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 4,54 (1 H, ddd, J = 14,8, 8,4, 2,1 Hz), 4,22 (1 H, ddd, J = 14,9, 8,8, 1,7 Hz), 4,03 - 4,11 (1 H, m), 2,51 (3 H, s), 2,42 (1 H, dd, J = 14,0, 10,7 Hz), 2,02 - 2,17 (4 H, m), 1,51 (3 H, s).

Ejemplo 156 y Ejemplo 157

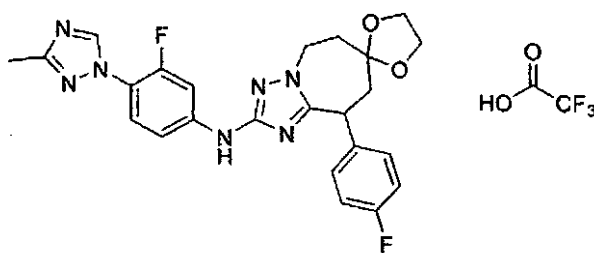
2,2,2-Trifluoroacetato de *rel*-(7R,9R)-2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol y 2,2,2-trifluoroacetato de *rel*-(7S,9R)-2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol



Etapa A: A una solución agitada de 2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (500 mg, 1,15 mmol, del Ejemplo 150, Etapa C) en MeOH (2 ml) se le añadió borohidruro sódico (87 mg, 2,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con cloruro de amonio saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el Ejemplo 156 (21 mg, rendimiento del 6,62 %) y el Ejemplo 157 (43,7 mg, rendimiento del 10,99 %). Datos para el Ejemplo 156: CL-EM (M+H)⁺ 438,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,32 (1 H, s), 7,70 (1 H, dd, J = 13,1, 2,4 Hz), 7,32 - 7,47 (3 H, m), 7,26 (1 H, dd, J = 8,9, 1,8 Hz), 7,03 - 7,16 (2 H, m), 4,45 - 4,58 (1 H, m), 4,16 - 4,29 (2 H, m), 3,99 - 4,12 (1 H, m, J = 10,3, 10,3, 3,7, 3,5 Hz), 2,47 (3 H, s), 2,24 - 2,39 (2 H, m), 1,92 - 2,11 (1 H, m), 1,65 - 1,85 (1 H, m). Datos para el Ejemplo 157: CL-EM (M+H)⁺ 438,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,24 (1 H, s), 7,74 (1 H, dd, J = 13,3, 2,3 Hz), 7,38 (1 H, t, J = 8,5 Hz), 7,25 - 7,33 (3 H, m), 7,08 - 7,15 (2 H, m), 4,71 - 4,76 (1 H, m), 4,60 (1 H, ddd, J = 14,8, 9,5, 1,7 Hz), 4,10 - 4,18 (2 H, m), 2,43 - 2,54 (4 H, m), 2,05 - 2,15 (2 H, m), 1,96 - 2,04 (1 H, m).

Ejemplo 158

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidrospiro[[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7,2'-[1,3]dioxolan]-2-amina

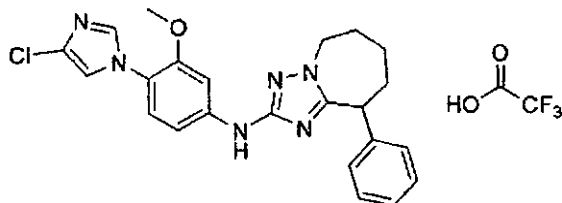


Etapa A: Etapa A: Se preparó 2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona a partir de 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de metilo, yodhidrato (Preparación Q) y ácido 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-4-metilenhexanoico (Preparación AAI) siguiendo los métodos y procedimientos combinados descritos en los Ejemplos 133 y 137.

Etapa B: Una solución de 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (84 mg, 0,18 mmol) en benceno (1 ml) se trató con etilenglicol (0,011 ml, 0,20 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico, H₂O (34 mg, 0,18 mmol). La mezcla se calentó a reflujo usando un purgador Dean-Stark. Después de 6 h, la mezcla se enfrió a ta y se inactivó con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título (39,4 mg, rendimiento del 34 %). CL-EM (M+H)⁺ 511,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,75 (1 H, s a), 7,30 - 7,33 (1 H, m), 7,25 - 7,29 (2 H, m), 7,09 - 7,17 (3 H, m), 7,06 (1 H, s a), 7,02 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 4,45 - 4,54 (1 H, m), 4,32 - 4,42 (2 H, m), 4,02 - 4,11 (4 H, m), 3,83 (3 H, s), 2,32 - 2,40 (1 H, m), 2,23 (1 H, d, J = 13,7 Hz), 2,08 - 2,19 (2 H, m).

Ejemplo 159

2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

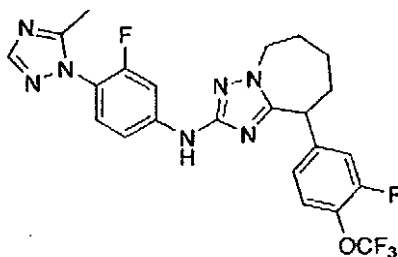


Etapa A: Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (0,500 g, 1,18 mmol), de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-fenilhexanoico (0,294 g, 1,30 mmol, de la preparación AAO) [la N-metilmorfolina (0,647 ml, 5,89 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,148 ml, 4,71 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-fenilpentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un residuo de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 471,3.

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-fenilpentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,555 g, 1,18 mmol), yoduro sódico (0,882 g, 5,89 mmol) y diisopropiletilamina (0,411 ml, 2,36 mmol) en acetona (10 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/ácido trifluoroacético), para dar el compuesto del título en forma de la sal TFA (84,4 mg, rendimiento del 13 %). CL-EM (M+H)⁺ 435,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,98 (1 H, s a), 7,72 (1 H, s), 7,31 - 7,46 (4 H, m), 7,14 - 7,21 (2 H, m), 7,04 - 7,11 (3 H, m), 4,61 - 4,67 (1 H, m), 4,44 (1 H, dd, J = 14,6, 6,4 Hz), 4,15 - 4,24 (1 H, m), 3,89 (3 H, s), 2,46 - 2,56 (1 H, m), 2,13 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 1,85 - 2,03 (4 H, m).

Ejemplo 160

N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

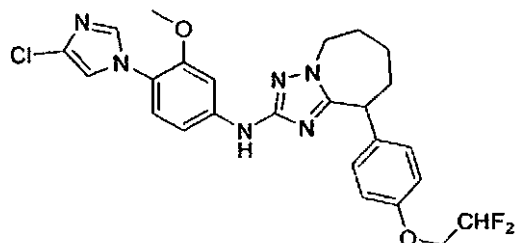


Etapa A: Se acoplaron 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbanimidato, yodhidrato (0,330 g, 0,839 mmol, de la preparación C) y ácido 6-cloro-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)hexanoico (0,345 g, 1,05 mmol, de la preparación AY) [la N-metilmorfolina (0,461 ml, 4,20 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,132 ml, 4,20 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, el producto en bruto, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un sólido de color pardo. CL-EM (M+H)⁺ 542,1. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (455 mg, 0,839 mmol), yoduro sódico (0,629 g, 4,20 mmol) y diisopropiletilamina (0,733 ml, 4,20 mmol) en acetona (10 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 6 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 70 %/cloroformo), para dar 140 mg de un sólido. El sólido se recristalizó en EtOAc/hexanos, para dar 70 mg (rendimiento del 16 %) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 506,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,94 (s, 1 H), 7,66 (dd, J = 12,7, 2,3 Hz, 1 H), 7,26 - 7,34 (m, 2 H), 7,06 (dd, J = 11,0, 1,8 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 4,17 - 4,35 (m, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,06 - 2,18 (m, 2 H), 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 1,79 - 1,93 (m, 2H).

Ejemplo 161

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

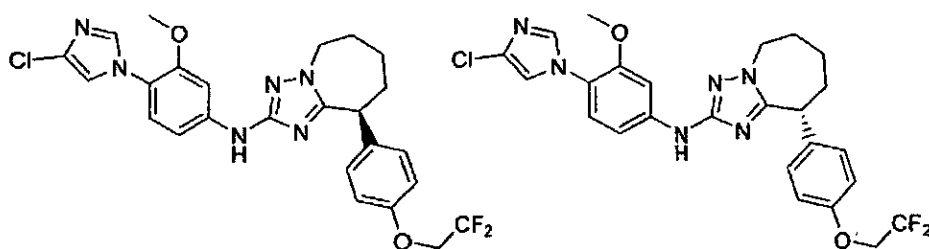


- 5 Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamiidato de metilo, yodhidrato (1,108 g, 2,61 mmol, de la preparación A) y ácido 6-cloro-2-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)hexanoico (1,0 g, 3,26 mmol, de la preparación AX) [la N-metilmorfolina (1,43 ml, 13,0 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,410 ml, 13,1 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 551,5

- 15 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)pentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (1,44 g, 2,61 mmol, yoduro sódico (1,96 g, 13,1 mmol) y diisopropiletilamina (2,28 ml, 13,1 mmol) en acetona (30 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 16 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/cloroformo). El producto purificado se recrystalizó en EtOAc/hexano, para dar 279 mg (rendimiento del 20 %) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 515,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,84 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,10 (tt, J = 55,1, 4,1 Hz, 1 H), 4,26 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,15 - 4,25 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 2,16 - 2,30 (m, 1 H), 2,05 - 2,13 (m, 1 H), 1,83 - 2,02 (m, 4 H).

Ejemplo 162 y Ejemplo 163

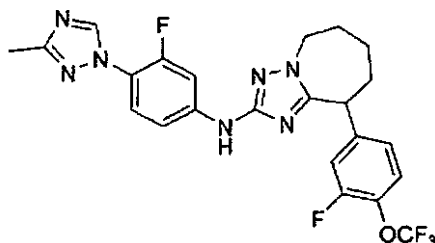
- 25 (S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



- 30 Etapa A: Una mezcla racémica de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (230 mg del Ejemplo 161) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 97 mg de pico A (primero en eluir, ejemplo 162) y 107 mg de pico B (segundo en eluir, ejemplo 163). Procedimiento de SFC: Chiralcel OJ-H (30 x 200 mm, 5 μm), metanol al 40 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 50 ml/min, absorbancia 220 nm. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 162 y 163) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 161).

Ejemplo 164

N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

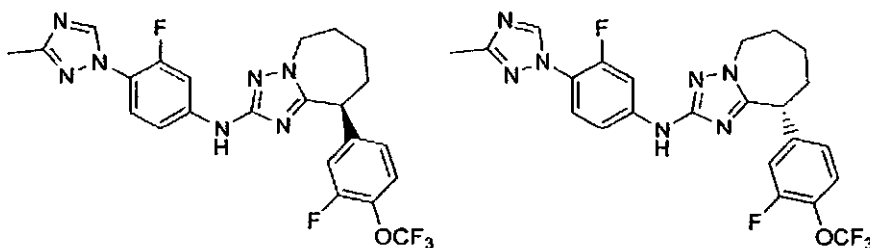


- 5 Etapa A: Se acoplaron 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (0,718 g, 1,83 mmol, de la preparación Q) y ácido 6-cloro-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)hexanoico (0,750 g, 2,28 mmol de la preparación AY) [la N-metilmorfolina (1,00 ml, 9,13 mmol) se sustituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,286 ml, 9,13 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, 5-(5-cloro-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 542,1.

- 15 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (989 mg, 1,83 mmol), yoduro sódico (1,37 g, 9,13 mmol) y diisopropiletilamina (1,60 ml, 9,13 mmol) en acetona (25 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 6 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 70 %/cloroformo). El producto purificado se recristalizó en EtOAc/hexano, para dar 211 mg (rendimiento del 22 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 506,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,40 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,68 (1 H, dd, J = 13,9, 2,3 Hz), 7,62 (1 H, t, J = 8,7 Hz), 7,31 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 7,08 (1 H, dd, J = 11,0, 2,1 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 6,68 (1 H, s), 4,20 - 4,33 (3 H, m), 2,50 (3 H, s), 2,08 - 2,22 (2 H, m), 1,94 - 2,06 (2 H, m), 1,84 - 1,93 (2 H, m).

Ejemplo 165 y Ejemplo 166

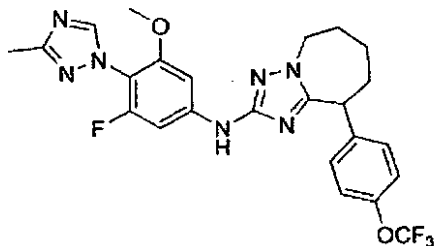
(S)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



- 25 Etapa A: Una mezcla racémica de N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (180 mg del Ejemplo 164) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 78 mg de pico A (primero en eluir, ejemplo 165) y 77 mg de pico B (segundo en eluir, ejemplo 166). Procedimiento de SFC: Chiralcel IA (20 x 150 mm, 5 μM), metanol al 40 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 60 ml/min, absorbancia 220 nm. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 165 y 166) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 164).

Ejemplo 167

N-(3-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

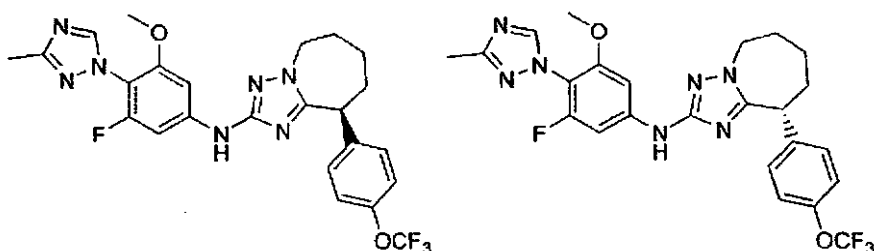


- 5 Etapa A: Se acoplaron 3-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (0,575 g, 1,36 mmol, de la preparación S) y ácido 6-cloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)hexanoico (0,528 g, 1,70 mmol, de la preparación AI) [la N-metilmorfolina (0,747 ml, 6,79 mmol) se substituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,213 ml, 6,80 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 554,2.

- 10 Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(3-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (753 mg, 1,36 mmol), yoduro sódico (1,02 g, 6,80 mmol) y diisopropiletilamina (1,19 ml, 6,80 mmol) en acetona (30 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 6 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/cloroformo), para dar 321 mg (rendimiento del 44 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (M+H)⁺ 518,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,20 (s, 4 H), 6,90 - 6,96 (m, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 4,17 - 4,34 (m, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,13 - 2,26 (m, 1 H), 2,05 - 2,13 (m, 1 H), 1,92 - 2,04 (m, 2 H), 1,82 - 1,92 (m, 2 H).

20 **Ejemplo 168 y Ejemplo 169**

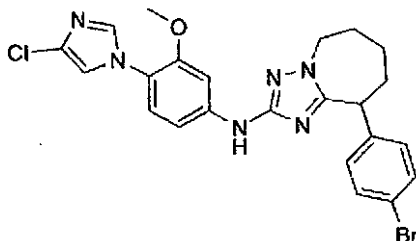
(S)-N-(3-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(3-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



- 25 Etapa A: Una mezcla racémica de N-(3-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (290 mg del Ejemplo 167) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 132 mg de pico A (primero en eluir, ejemplo 169) y 131 mg de pico B (segundo en eluir, ejemplo 170). Procedimiento de SFC: Chiralcel IA (20 x 150 mm, 5 μM), metanol al 40 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 80 ml/min, absorbancia 220 nm. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 169 y 170) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 168).

Ejemplo 170

9-(4-bromofenil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

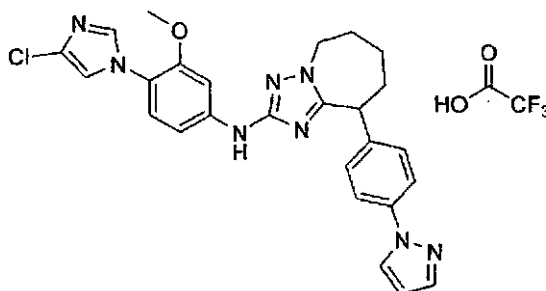


- 5 Etapa A: Se acoplaron 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilcarbamidato de metilo, yodhidrato (4,0 g, 9,42 mmol, de la preparación A) y ácido 2-(4-bromofenil)-6-clorohexanoico (3,60 g, 11,77 mmol, de la preparación AT) [la N-metilmorfolina (5,18 ml, 47,1 mmol) se sustituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (1,48 ml, 47,1 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de un
10 tratamiento acuoso, se obtuvo 5-(1-(4-bromofenil)-5-cloropentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en bruto (2,43 g, 4,42 mmol, rendimiento del 46,9 %) en forma de un sólido espumoso de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ 551,2.

- Etapa B: Una solución de 5-(1-(4-bromofenil)-5-cloropentil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,5 g, 4,54 mmol), yoduro sódico (3,40 g, 22,7 mmol) y diisopropiletilamina (0,793 ml, 4,54 mmol) en
15 acetona (10 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 12 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/cloroformo), para dar 475 mg (rendimiento del 19 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 515,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,45 - 7,47 (m, 3 H), 7,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 3 H), 7,00 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 4,15 - 4,27 (m, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 2,14 - 2,21 (m, 1 H), 1,91 - 2,10 (m, 3 H), 1,80 - 1,91 (m, 2 H).

Ejemplo 171

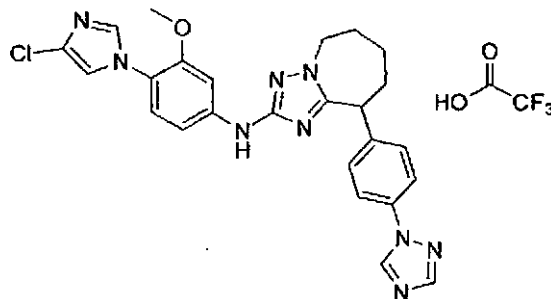
2,2,2-Trifluoroacetato de 9-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



- Etapa A: Un recipiente cargado con una mezcla de 9-(4-bromofenil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-
25 6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (100 mg, 0,195 mmol, del Ejemplo 170), yoduro de cobre (I) (7,41 mg, 0,039 mmol), carbonato de cesio (127 mg, 0,389 mmol) y 1H-pirazol (18,55 mg, 0,272 mmol) se lavó abundantemente con nitrógeno. DMF (1,0 ml) se añadió, el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc. Los sólidos se retiraron por filtración a través de una capa de gel de sílice. El gel de sílice se
30 aclaró con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA), para dar el compuesto del título en forma de su sal TFA (31 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 501,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,46 (s a, 1 H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 3 H), 7,68 (s a, 1 H), 7,33 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,14 - 7,18 (m, 1 H), 7,08 - 7,12 (m, 1 H), 7,07 (s a, 1 H), 6,50 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,34 - 4,45 (m, 1 H), 4,21 - 4,26 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,37 -
35 2,55 (m, 1 H), 2,12 - 2,23 (m, 1 H), 1,88 - 2,04 (m, 4 H).

Ejemplo 172

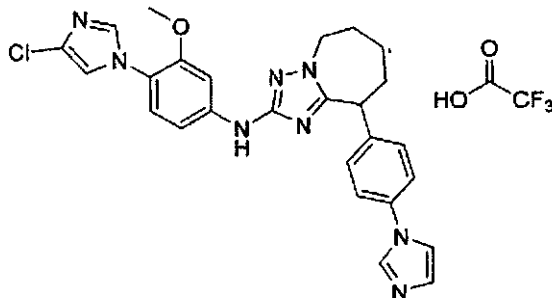
2,2,2-Trifluoroacetato de 9-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



- 5 Etapa A: El compuesto del título (29 mg, rendimiento del 24 %) se preparó por acoplamiento catalizado con cobre de 9-(4-bromofenil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (100 mg, 0,195 mmol, del Ejemplo 170) y 1H-1,2,4-triazol (33,6 mg, 0,487 mmol) siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 171. CL-EM (M+H)⁺ 502,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d)
- 10 d) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,66 - 7,81 (m, 3 H), 7,29 - 7,36 (m, 3 H), 7,13 - 7,20 (m, 1 H), 7,08 - 7,13 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 4,47 - 4,56 (m, 1 H), 4,27 - 4,43 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,33 - 2,50 (m, 1 H), 2,22 (dd, J = 14,5, 7,8 Hz, 1 H), 1,90 - 2,10 (m, 4 H).

Ejemplo 173

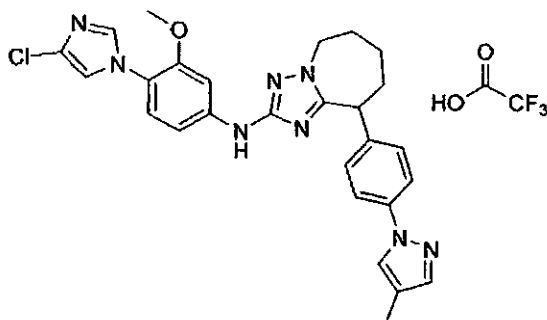
2,2,2-Trifluoroacetato de 9-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



- 15 Etapa A: El compuesto del título (37 mg, rendimiento del 30 %) se preparó por acoplamiento catalizado con cobre de 9-(4-bromofenil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (100 mg, 0,195 mmol, Ejemplo 170) y 1H-imidazol (33,1 mg, 0,487 mmol) siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 171. CL-EM (M+H)⁺ 501,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm
- 20 8,55 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 3 H), 6,84 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 4,17 - 4,36 (m, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,16 - 2,24 (m, 1 H), 1,96 - 2,15 (m, 3 H), 1,78 - 1,94 (m, 2 H).

Ejemplo 174

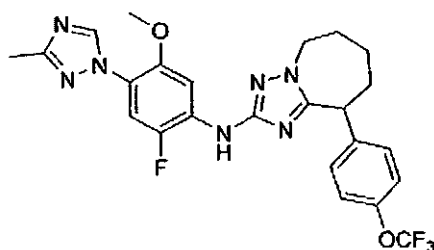
2,2,2-Trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: El compuesto del título (37 mg, rendimiento del 30 %) se preparó por acoplamiento catalizado con cobre de 9-(4-bromofenil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (100 mg, 0,195 mmol, Ejemplo 170) y 4-metil-1H-pirazol (47,9 mg, 0,584 mmol) siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 171, CL-EM (M+H)⁺ 515,5. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,39 (s a, 1 H), 8,25 (s a, 1 H), 7,74 (s a, 3 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,41 (s a, 1 H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,36 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 4,17 - 4,32 (m, 2 H), 3,64 (s a, 3 H), 2,12 (s a, 4 H), 1,91 - 2,06 (m, 3 H), 1,78 - 1,91 (m, 1 H), 1,61 - 1,78 (m, 1 H).

Ejemplo 175

N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina

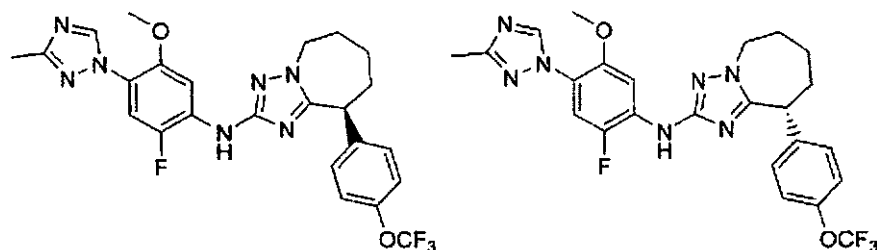


Etapa A: Se acoplaron 2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilcarbamidotioato de alilo, bromhidrato (1,42 g, 3,54 mmol, de la preparación U) y ácido 6-cloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)hexanoico (1,375 g, 4,43 mmol, de la preparación AY) [la N-metilmorfolina (2,00 ml, 17,7 mmol) se sustituyó por N,N-diisopropiletilamina] y después se hicieron reaccionar con hidrazina (0,556 ml, 17,7 mmol) usando un procedimiento análogo al de la Etapa A del Ejemplo 13. Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtuvo 5-(5-cloro-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (570 mg, 1,03 mmol, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido espumoso. CL-EM (M+H)⁺ 554,3.

Etapa B: Una solución de 5-(5-cloro-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pentil)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (820 mg, 1,480 mmol), yoduro sódico (1,11 g, 7,40 mmol) y diisopropiletilamina (0,256 ml, 1,48 mmol) en acetona (10 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 100 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/cloroformo), para dar 420 mg (rendimiento del 52 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ 518,3. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,55 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 4 H), 6,83 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 4,18 - 4,35 (m, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,16 - 2,24 (m, 1 H), 1,96 - 2,15 (m, 3 H), 1,80 - 1,95 (m, 2 H).

Ejemplo 176 y Ejemplo 177

(S)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina y (R)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina



Etapa A: Una mezcla racémica de N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina (400 mg del Ejemplo 175) se purificó usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC), para dar 184 mg de pico A (ejemplo 176) y 183 mg de pico B (ejemplo 177). Procedimiento de SFC: Chiralpak AD-H (30 x 250 mm, 5 μm), metanol al 15 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 70 ml/min, absorbancia 268 nm, t_R (pico A) 10,5 min, t_R (pico B) 13,9 min. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (ejemplos 179 y 180) no se determinó. Los datos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (véase el Ejemplo 175).

PROCEDIMIENTOS BIOLÓGICOS

Ensayos celulares para inhibición de producción de A β 1-40 y A β 1-42

5 Células H4 transfectadas de forma estable con APP751 que contienen la mutación sueca (clon 8.20 de H4 APP751 SWE, desarrollado en BMS) se mantuvieron en fase logarítmica a través de pases dos veces a la semana a una
 10 división de 1:20. Para determinaciones de CI₅₀, 30 μ l de células ($1,5 \times 10^4$ células/pocillo) en medio DMEM que contiene BSA al 0,0125% (Sigma A8412) se sembraron en placas directamente en placas de compuesto de 384 pocillos (Costar 3709) que contenían 0,1 μ l de compuesto diluido en serie en DMSO. A continuación de la incubación durante 19 h en CO₂ al 5% a 37° C, las placas se centrifugaron brevemente (1000 rpm, 5 min). Una alícuota de 10 μ l de cada pocillo se transfirió a una segunda placa de ensayo (Costar 3709) para mediciones de A β 40. Cócteles de
 15 anticuerpo se prepararon recientemente mediante dilución en Tris-HCl 40 mM (pH 7,4) con BSA al 0,2% y se añadieron a las placas de ensayo. Para mediciones de A β 42, se mezclaron anticuerpos específicos para el neoepítipo de A β 42 (565, desarrollado en BMS; conjugado con el reactivo de Wallac (Perkin Elmer)) y la secuencia N terminal del péptido A β (26D6, desarrollado en SIBIA; conjugado con APC (Perkin Elmer)) y 20 μ l de la mezcla se añadieron a cada pocillo de la placa de células incubadas produciendo una concentración final de 0,8 ng/pocillo de 565 y 75 ng/pocillo de 26D6. Para las mediciones de A β 40, anticuerpos específicos para el neoepítipo de A β 40 (TSD, desarrollado en BMS; conjugado con el reactivo de Wallac (Perkin Elmer)) y 26D6 como se ha descrito anteriormente se mezclaron y 20 μ l de la mezcla se añadieron a las alícuotas de 10 μ l que se habían retirado previamente de la placa de células produciendo una concentración final de 1,6 ng/pocillo de TSD y 17,5 ng/pocillo de 26D6. Placas de ensayo que contenían anticuerpos se sellaron con papel de aluminio y se incubaron durante una
 20 noche a 4° C. La señal se determinó usando un contador Viewlux (Perkin Elmer) y los valores de CI₅₀ se determinaron usando ajuste de curva en CurveMaster (basado en Excel Fit).

Tabla 1

Compuesto de Ejemplo	Clasificación de Actividad ^a	Compuesto de Ejemplo	Clasificación de Actividad ^a
1	+++	90	12 nM
2	9 nM	91	+++
3	+++	92	11 nM
4	++	93	++
5	++	94	++
6	++	95	++
7	++	96	+++
8	++	97	9 nM
9	110 nM	98	++
10	++	99	++
11	110 nM	100	+++
12	8 nM	101	++
13	++	102	+++
14	53 nM	103	+++
15	+	104	++
16	+++	105	++
17	+++	106	5 nM
18	++	107	++
19	+++	108	++
20	+++	109	240 nM
21	+++	110	++
22	+++	111	+++

(continuación)

Compuesto de Ejemplo	Clasificación de Actividad ^a	Compuesto de Ejemplo	Clasificación de Actividad ^a
23	+++	112	++
24	+++	113	++
25	++	114	++
26	++	115	++
27	++	116	++
28	++	117	++
29	++	118	107 nM
30	47 nM	119	++
31	+++	120	++
32	+++	121	+
33	9 nM	122	++
34	++	123	+
35	+++	124	++
36	+++	125	+++
37	+++	126	++
38	+++	127	++
39	+++	128	++
40	++	129	1000 nM
41	++	130	++
42	++	131	++
43	++	132	++
44	+++	133	++
45	+++	134	3 nM
46	++	135	++
47	++	136	+++
48	+++	137	+++
49	+++	138	++
50	+++	139	++
51	4 nM	140	++
52	+++	141	70 nM
53	+++	142	++
54	+++	143	++
55	+++	144	+++
56	+++	145	+++
57	++	146	+++

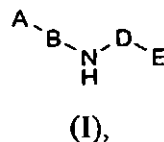
(continuación)

Compuesto de Ejemplo	Clasificación de Actividad ^a	Compuesto de Ejemplo	Clasificación de Actividad ^a
58	+++	147	+++
59	+++	148	+++
60	+	149	2 nM
61	+	150	++
62	+++	151	++
63	140 nM	152	+++
64	++	153	+++
65	+++	154	++
66	+++	155	++
86	6 nM	175	++
87	+++	176	+++
88	++	177	++
89	++		
^a Actividad basada en valores de Cl_{50} celulares de A β 42 en clon 8.20 de H4 APP751 SWE. +++ = < 0,010 μ M ++ = 0,010 - 0,100 μ M + = 0,100-1,0 μ M			

Será evidente para un experto en la materia que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y que la misma se puede incluir en otras formas específicas sin alejarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto se desea que los ejemplos se consideren en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores y se pretende que todos los cambios que se encuentren dentro del significado y rango de equivalencia de las reivindicaciones, por lo tanto, estén incluidos en las mismas.

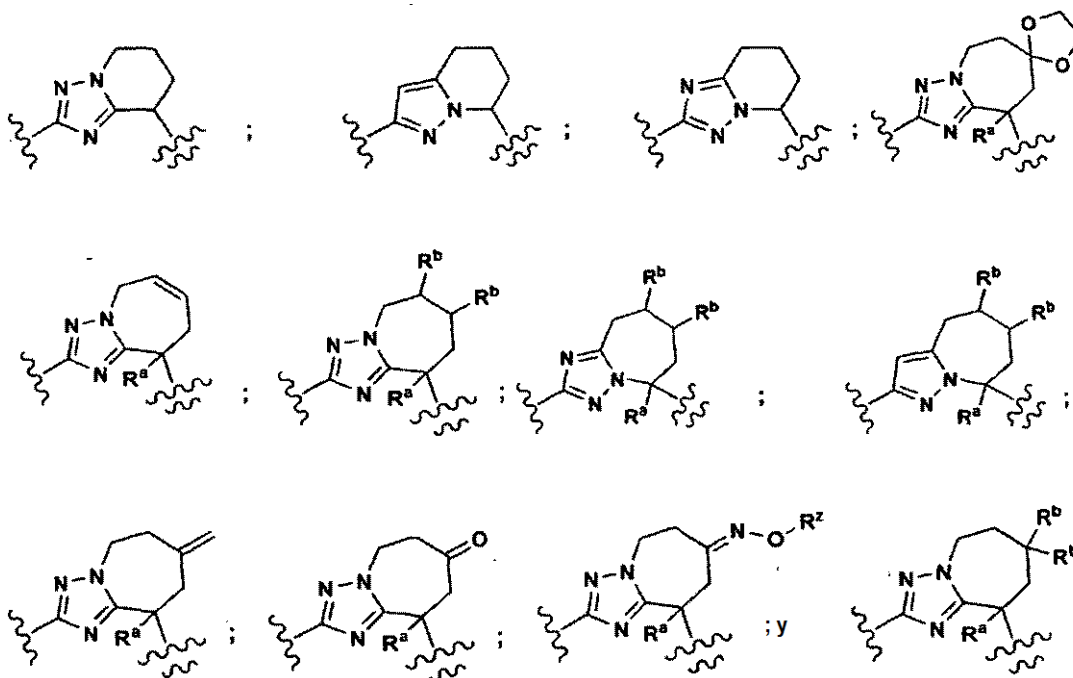
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

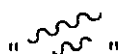
- 5 A es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que dicho anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, amino, alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆;
- 10 B está seleccionado entre fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₃-alcoxi C₁₋₆, ciano, dialquilamino C₁₋₃-alcoxi C₁₋₆, halo, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, metilamino y amino;
- D está seleccionado entre



en las que

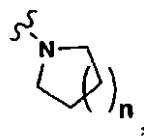


representa el punto de unión con el átomo de nitrógeno de la molécula parental y



representa el punto de unión con el resto 'E';

R^a está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, dimetilamino, amino, metilamino y bencilamino, en el que la parte fenilo del bencilo está opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; cada R^b está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, amino, dialquilamino C₁₋₆, halo, hidroxilo; y



en la que n es 0 ó 1 y



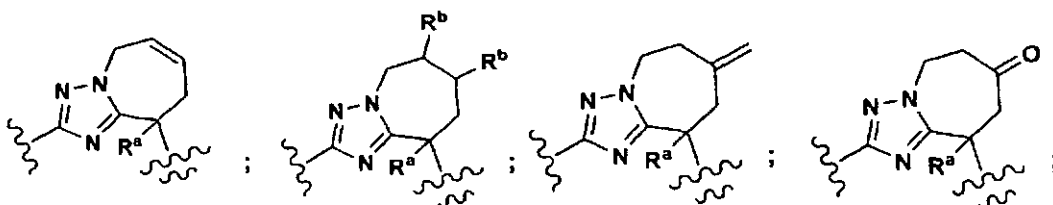
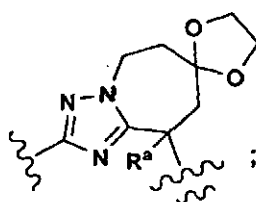
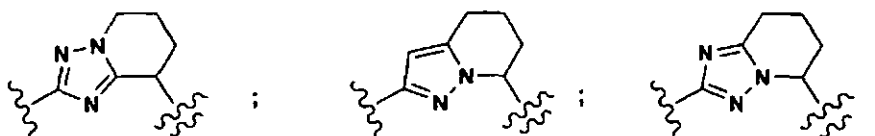
representa el punto de unión con el anillo; R^z es alquilo C_{1-6} ; y

- 5 E está seleccionado entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{4-6} , bencilo, fenilo, y un anillo heteroaromático de cinco a seis miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, en el que cada uno del fenilo, la parte fenilo del bencilo, y el anillo heteroaromático están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , ciano, halo, haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene uno, dos o
- 10 tres átomos de nitrógeno, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} .

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A está seleccionado entre imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo y triazolilo; en el que cada uno está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, haloalquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} .

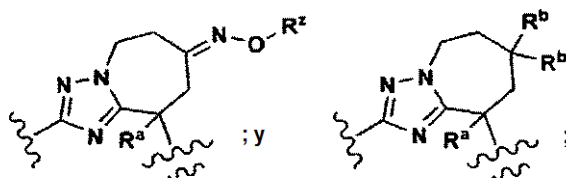
- 15 3. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que B está seleccionado entre fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , ciano y halo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que D está seleccionado entre



20

y



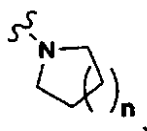
en las que



representa el punto de unión con el átomo de nitrógeno de la molécula parental y



- 5 representa el punto de unión con el resto 'E';
 R^a está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, amino y bencilamino, en el que la parte fenilo del bencilo está opcionalmente sustituida con un grupo halo;
 cada R^b está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , amino, dialquilamino C_{1-6} , halo, hidroxilo; y



10

en la que n es 0 ó 1 y



representa el punto de unión con el anillo; y

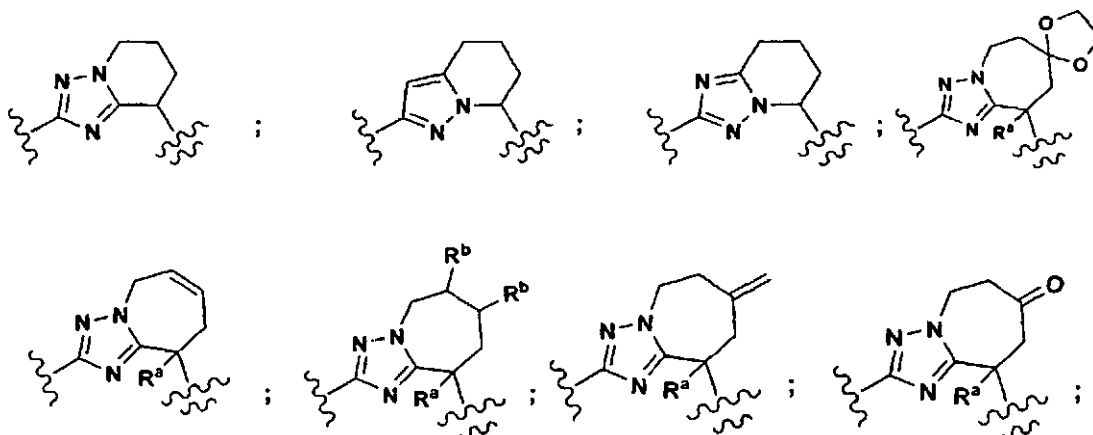
R^z es alquilo C_{1-6} .

- 15 5. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que E está seleccionado entre alquilo C_{1-6} , bencilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo, en el que cada uno del fenilo, la parte fenilo del bencilo, el pirazolilo y el piridinilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , ciano, halo, haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , imidazolilo, pirazolilo y triazolilo, estando los anillos imidazolilo, pirazolilo y triazolilo opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_{1-6} .

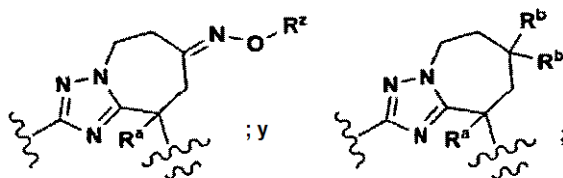
20

6. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
 A está seleccionado entre imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo y triazolilo; en el que cada uno está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, haloalquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} .
 B está seleccionado entre fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , ciano y halo;
 D está seleccionado entre

25



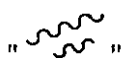
y



en las que



representa el punto de unión con el átomo de nitrógeno de la molécula parental y

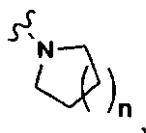


5

representa el punto de unión con el resto 'E';

R^a está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxi, amino y bencilamino, en el que la parte fenilo del bencilo está opcionalmente sustituida con un grupo halo;

10 cada R^b está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , amino, dialquilamino C_{1-6} , halo, hidroxi; y



en la que n es 0 ó 1 y



representa el punto de unión con el anillo;

15 R^2 es alquilo C_{1-6} ; y

E está seleccionado entre alquilo C_{1-6} , bencilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo, en el que cada uno del fenilo, la parte fenilo del bencilo, el pirazolilo y el piridinilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , ciano, halo, halo alcoxi C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , imidazolilo, pirazolilo y triazolilo, en el que los anillos imidazolilo, pirazolilo y triazolilo están opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_{1-6} .

20

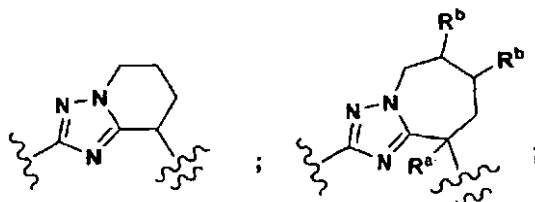
7. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

A está seleccionado entre imidazolilo y triazolilo; en el que cada uno está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halo y alquilo C_{1-6} .

B está seleccionado entre fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , ciano y halo;

25

D está seleccionado entre



en las que



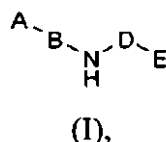
30 representa el punto de unión con el átomo de nitrógeno de la molécula parental y



representa el punto de unión con el resto 'E'; R^a está seleccionado entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; cada R^b está seleccionado independientemente entre hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, halo, hidroxí;

- 5 E está seleccionado entre fenilo, piridilo y pirazol, en el que cada uno del fenilo y el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆.

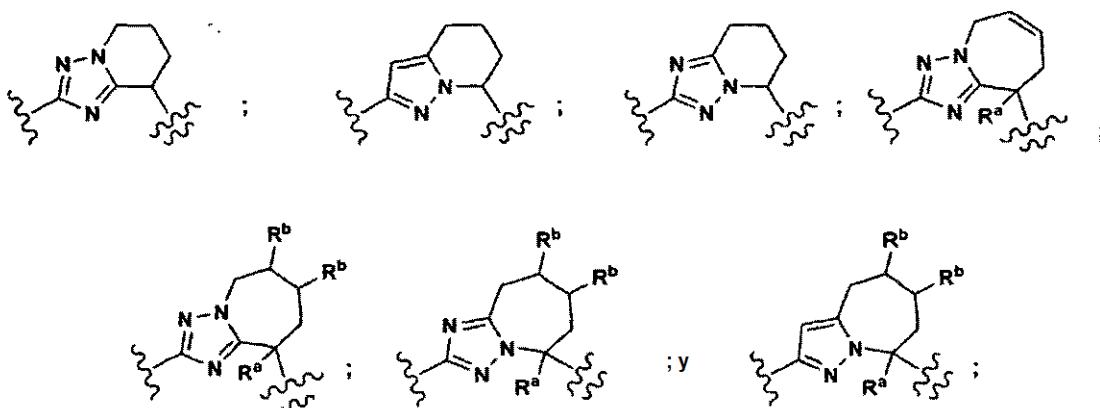
8. Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (I)



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que dicho anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, haloalquilo C₁₋₆, hidroxí, amino, alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆;

- 15 B está seleccionado entre fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₃-alcoxi C₁₋₆, ciano, dialquilamino C₁₋₃-alcoxi C₁₋₆, halo, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxí, metilamino y amino; D está seleccionado entre



- 20 en las que



representa el punto de unión con el átomo de nitrógeno de la molécula parental;



representa el punto de unión con el resto 'E';

- 25 R^a está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxí, dimetilamino, amino, metilamino y bencilamino, en el que la parte fenilo del bencilo está opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; R^b está seleccionado entre hidrógeno, alquilamino C₁₋₆, amino, dialquilamino C₁₋₆, halo e hidroxí; y

- 30 E está seleccionado entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, bencilo, fenilo, y un anillo heteroaromático de cinco a seis miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, en el que cada uno del fenilo, la parte fenilo del bencilo, y el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆, and halo alquilo C₁₋₆.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

- (Z)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 5 (S,Z)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (R,Z)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 10 (Z)-9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (S,Z)-9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (R,Z)-9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 15 2,2,2-trifluoroacetato de 9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (Z)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-diclorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 20 2,2,2-trifluoroacetato de (Z)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9,9-dimetil-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-amina;
- 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-(8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino) benzonitrilo;
- 25 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(2,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- 30 (S)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-2-amina;
- (R)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
- N-(4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 35 (S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 40 2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-diclorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-diclorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-diclorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 45 2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 50 N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (S)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 55 (R)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (S)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 60 (R)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;

- 2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 5 2,2,2-trifluoroacetato de 9-(4-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 10 (S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 15 (S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(6-cloropiridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 20 2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 25 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 30 9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3,5-difluorofenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 35 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-fluoro-5-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 40 (S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 45 (S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 50 4-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-9-il)benzonitrilo (S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(2-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 55 9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 9-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 60 2,2,2-trifluoroacetato de *rel*-(6R,9S)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-6-ol;
- 2,2,2-trifluoroacetato de *rel*-(6S,7R,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-6,7-diol;
- 2,2,2-trifluoroacetato de *rel*-(6S,7R,9S)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-6,7-diol;
- 65 2,2,2-trifluoroacetato de *rel*-(6R,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-

- tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-6-ol;
2,2,2-trifluoroacetato de *rel*-(7S,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol;
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
5 (S)-N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
(R)-N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
10 2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-5-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-amina;
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
2,2,2-trifluoroacetato de *rel*-(6S,7R,9S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6,7-difluoro-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina; y
15 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-9-ol;
N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
(S)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
20 (R)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
25 (S)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
(R)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
30 (S)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
(R)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
35 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-isopropoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-isopropoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
(R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-isopropoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
40 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
45 (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
N-(3,5-difluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
2,2,2-trifluoroacetato de 9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-N-(4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
50 N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
(S)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
55 (R)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
(S)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
60 (R)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
65 (S)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;

- (R)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 5 (S)-9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 (R)-9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 10 N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (S)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 (R)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina;
 15 (S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 20 9-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 9-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(metilsulfonil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 25 N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometilsulfonil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-etoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 30 9-(4-etoxifenil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 (S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 35 (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7-metilen-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 40 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona;
 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona O-metil oxima;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7,7-difluoro-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 45 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-N7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2,7-diamina;
 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-N7,N7-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2,7-diamina;
 50 7-(azetidin-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidroespiro[[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7,2'-[1,3]dioxolan]-2-amina;
 55 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-7,7-dimetoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-etil-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol;
 rel-(7R,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol;
 (7R,9S)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol;
 (7S,9S)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol;
 65 rel-(7R,9R)-2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol;

- rel-(7S,9R)-2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol;
rel-(7R,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-metil-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol;
5 rel-(7S,9R)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-metil-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol;
rel-(7R,9R)-2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol;
10 rel-(7S,9R)-2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol;
rel-(7R,9R)-2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol;
rel-(7S,9R)-2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7-ol;
15 N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-fluorofenil)-5,6,8,9-tetrahidroespiro[[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-7,2'-[1,3]dioxolan]-2-amina;
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
20 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
(S)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
25 (R)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
(S)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
30 (R)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
N-(3-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
35 (S)-N-(3-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
(R)-N-(3-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
9-(4-bromofenil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
40 9-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
9-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
45 9-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-9-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
50 (S)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina; y
(R)-N-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-9-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin-2-amina;
- 55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de trastornos sensibles a la reducción de producción de péptido β -amiloide que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 60 11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento de trastornos sensibles a la reducción de producción de péptido β -amiloide en un mamífero en necesidad del mismo.

12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 en el que dicho trastorno está seleccionado entre enfermedad de Alzheimer (EA), síndrome de Down, deterioro cognitivo leve (DCI), angiopatía amiloide cerebral (AAC), demencia con cuerpos de Lewy (DCL), esclerosis lateral amiotrófica (ELA-D), miositis con cuerpos de inclusión (MCI), degeneración macular relacionada con la edad y cáncer.

5 13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 en el que dicho trastorno está seleccionado entre enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 en el que dicho trastorno es la enfermedad de Alzheimer.