

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 084**

51 Int. Cl.:

C07D 249/12	(2006.01)	A61P 17/02	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/4196	(2006.01)	A61P 17/14	(2006.01)		
A61K 31/454	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)		
A61K 31/4545	(2006.01)	A61P 25/08	(2006.01)		
A61K 31/46	(2006.01)	A61P 25/14	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)	A61P 25/16	(2006.01)		
A61K 31/5386	(2006.01)	A61P 25/18	(2006.01)		
A61K 31/553	(2006.01)	A61P 25/22	(2006.01)		
A61P 7/10	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)	A61P 25/36	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2011 E 11829344 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2623499**

54 Título: **Derivado de 1,2,4-triazolona**

30 Prioridad:

11.03.2011 JP 2011054500
01.10.2010 JP 2010224233

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2015

73 Titular/es:

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku
Tokyo 170-8633, JP

72 Inventor/es:

KUWADA, TAKESHI;
YOSHINAGA, MITSUKANE;
ISHIZAKA, TOMOKO;
WAKASUGI, DAISUKE;
SHIROKAWA, SHIN-ICHI;
HATTORI, NOBUTAKA;
SHIMAZAKI, YOUICHI y
MIYAKOSHI, NAOKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 536 084 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**Derivado de 1,2,4-triazolona****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene un esqueleto de 1,2,4-triazolona que muestra una actividad antagónica sobre el receptor de arginina-vasopresina (AVP) V1b y a una composición farmacéutica que comprende el compuesto como ingrediente activo, en particular, a un agente terapéutico o preventivo para enfermedades tales como el trastorno de estado de ánimo, el trastorno de ansiedad, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el corea de Huntington, los trastornos alimentarios, la hipertensión, las enfermedades gastrointestinales, la adicción a fármacos, la epilepsia, el infarto cerebral, la isquemia cerebral, el edema cerebral, el traumatismo craneal, la inflamación, las enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, y la alopecia.

15 Técnica anterior

La arginina vasopresina (AVP) es un péptido compuesto de nueve aminoácidos, se biosintetiza principalmente en el hipotálamo, y está muy implicado en la regulación de la osmolaridad del plasma, la presión arterial, y el volumen de líquidos corporales como hormona pituitaria posterior.

Hasta ahora se han clonado tres subtipos de receptores de AVP, los receptores V1a, V1b, y V2. Todos ellos son conocidos por ser los receptores de siete transmembrana. El receptor V2 está acoplado a Gs para aumentar el nivel de AMPc. El receptor V1a se acopla a Gq/11 para facilitar la respuesta PI y aumentar el nivel de Ca intracelular. El receptor V1a se expresa, por ejemplo, en el cerebro, el hígado, la glándula suprarrenal, y el músculo liso vascular y está implicado en la vasoconstricción. El receptor V1b está también acoplado a Gq/11, como el receptor V1a, para facilitar la respuesta PI (véanse las bibliografías No de Patente 1 y 2). El receptor V1b se observa más comúnmente en la glándula pituitaria (expresada en 90% o más células secretoras de ACTH del lóbulo anterior) y se supone que participan en la secreción de ACTH por la pituitaria anterior mediante AVP. El receptor V1b está presente en varias zonas del cerebro a niveles altos: el sistema límbico de la corteza incluyendo el hipocampo, la amígdala y la corteza entorrinal, la corteza cerebral, el bulbo olfatorio, y el núcleo del rafe, que son el origen del sistema nervioso de serotonina, además de la glándula pituitaria (véanse las bibliografías No de Patente 3 y 4).

En los últimos años, se ha sugerido la participación del receptor V1b en los trastornos del estado de ánimo o el trastorno de ansiedad, y ha sido objeto de estudio la utilidad de los antagonistas de los receptores V1b. Los ratones con el receptor V1b KO muestran una reducción del comportamiento agresivo (véase la bibliografía No de Patente 5). Además, la inyección de un antagonista del receptor V1b en el área septal prolongó el tiempo pasado en el brazo abierto (efecto de tipo ansiolítico) en una prueba de laberinto elevado (véase la bibliografía No de Patente 6). En los últimos años, se ha descubierto un antagonista específico del receptor V1b, un compuesto de 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona que puede ser administrado periféricamente (véanse las Bibliografías de Patente 1 a 3). Además, se informó de que el compuesto de 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona mostraba efectos de tipo antidepresivo y ansiolítico en una variedad de modelos animales (véanse las Bibliografías No de Patente 7 y 8). El compuesto descrito en la Bibliografía de Patente 1 muestra una alta afinidad (1×10^{-9} mol/L a 4×10^{-9} mol/L) hacia y actúa selectivamente sobre el receptor V1b, y este compuesto tiene un efecto antagónico sobre AVP, AVP + CRF, y aumenta la retención de ACTH inducida por estrés.

Recientemente, se ha informado sobre antagonistas de receptores V1b que tienen estructuras diferentes de la del compuesto de 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, tales como derivados de quinazolin-4-en (véanse las Bibliografías de Patente 4 y 10), derivados β -lactámicos (véanse las Bibliografías de Patente 5 y 7), derivados de azinon/diazinón (véase la Bibliografía de Patente 6), derivados de bencimidazolona (Bibliografía de Patente 8), derivados de isoquinolina (véanse las Bibliografías de patente 9 y 10), derivados de piridopirimidin-4-ona (véase la Bibliografía de Patente 11), derivados de pirrolo[1,2-a]pirazina (véase la Bibliografía de Patente 12), derivados de pirazolo[1,2-a]pirazina (véase la Bibliografía de Patente 13), derivados de tetrahydroquinolin-sulfonamida (véase la Bibliografía No de Patente 9), y derivados de tiazol (véase la Bibliografía No de Patente 10). Sin embargo, no se ha informado sobre compuestos con un esqueleto de 1,2,4-triazolona descrito en la presente invención.

Lista de referencias**Bibliografía de Patentes**

60 Bibliografía de Patente 1: documento WO2001/055130
 Bibliografía de Patente 2: documento WO2005/021534
 Bibliografía de Patente 3: documento WO2005/030755
 Bibliografía de Patente 4: documento WO2006/095014

Bibliografía de Patente 5: documento WO2006/102308
 Bibliografía de Patente 6: documento WO2006/133242
 Bibliografía de Patente 7: documento WO2007/109098
 Bibliografía de Patente 8: documento WO2008/025736
 Bibliografía de Patente 9: documento WO2008/033757
 Bibliografía de Patente 10: documento WO2008/033764
 Bibliografía de Patente 11: documento WO2009/017236
 Bibliografía de Patente 12: documento WO2009/130231
 Bibliografía de Patente 13: documento WO2009/130232

Bibliografía No de Patente

Bibliografía No de Patente 1: Sugimoto T, Kawashima G, J. Biol. Chem., 269, 27088-27092, 1994
 Bibliografía No de Patente 2: Lolait S, M Brownstein, PNAS, 92, 6783-6787, 1995
 Bibliografía No de Patente 3: Vaccari C, Ostrowski N, Endocrinology, 139, 5015-5033, 1998
 Bibliografía No de Patente 4: Hernando F, J Burbach, Endocrinology, 142, 1659-1668, 2001
 Bibliografía No de Patente 5: Wersinger SR, Toung WS, Mol. Psychiatry, 7, 975-984, 2002
 Bibliografía No de Patente 6: Liebsch G, M Engelmann, Neurosci. Lett., 217, 101-104, 1996
 Bibliografía No de Patente 7: Gal CS, Le Fur G, 300, JPET, 1122-30, 2002
 Bibliografía No de Patente 8: Griebel G, Soubrie P, PNAS, 99, 6370-6375, 2002
 Bibliografía No de Patente 9: Jack D. Scott, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19, 21, 6018-6022, 2009
 Bibliografía No de Patente 10: Chris A S, et. al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, 92-96, 2011

Compendio de la invención

PROBLEMA TÉCNICO

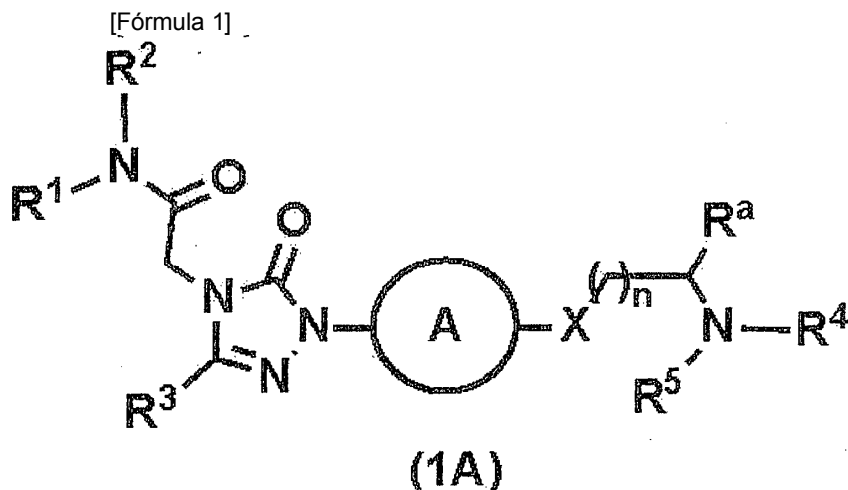
Un objeto de la presente invención es encontrar un nuevo compuesto que tenga una actividad antagónica del receptor V1b y proporcionar un agente terapéutico o preventivo para enfermedades tales como los trastornos del estado de ánimo, el trastorno de ansiedad, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el corea de Huntington, los trastornos de alimentarios, la hipertensión, las enfermedades gastrointestinales, la adicción a fármacos, la epilepsia, el infarto cerebral, la isquemia cerebral, el edema cerebral, el traumatismo craneal, la inflamación, las enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, y la alopecia. Más específicamente, el objeto es encontrar un nuevo compuesto que tiene una excelente actividad antagónica del receptor V1b y que muestre la migración de fármacos satisfactoria a un órgano diana y alta seguridad.

Solución al problema

Los autores de la presente invención, como resultado de diligentes estudios, han encontrado un nuevo compuesto con un esqueleto de 1,2,4-triazolona que tiene una actividad antagónica del receptor V1b (en adelante, referido como "derivado de 1,2,4-triazolona"), y han completado la presente invención.

La presente invención incluye las siguientes realizaciones:

(I) Un derivado de 1,2,4-triazolona representado por la Fórmula (1A):



[En la fórmula (1A),

R¹ representa un alquilo C₁-C₅ (el alquilo C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, átomos de halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₇, y alcoxi C₁-C₅), cicloalquilo C₃-C₇, o heterociclo saturado de 4 a 8 miembros;

5 R² representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₅;

R³ representa arilo o heteroarilo (el arilo o el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, átomos de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, difluorometoxi, y alquil(C₁-C₅)sulfonilo); R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₅ (el alquilo C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, átomos de halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₇, y alcoxi C₁-C₅), cicloalquilo C₃-C₇, o heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre en el anillo (el heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅, y trifluorometilo), o

15 R⁴ y R⁵ opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo (el heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅ (el alquilo C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilo), alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅, oxo, aminocarbonilo, monoalquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, trifluorometilo y amino (el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅ y alcanilo C₂-C₅), y el heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado tiene opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo o 7-oxa-2-aza-espiro[3,5]non-2-ilo;

25 A representa fenileno o heteroarileno de 6 miembros (el fenileno y heteroarileno de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados entre átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₅);

X representa un enlace sencillo, -O-, o -NR⁶-;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₅, o alcanilo C₂-C₅;

R^a representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₅; y

30 n es un número entero de 0 a 3],

o una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de 1,2,4-triazolona;

(II) El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la realización (I) en donde

35 R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₅ (el alquilo C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, átomos de halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₇, y alcoxi C₁-C₅), cicloalquilo C₃-C₇, o heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre en el anillo (el heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅, y trifluorometilo), o R⁴ y R⁵ opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo (el heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅ (el alquilo C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilo), alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅, oxo, aminocarbonilo, monoalquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, y trifluorometilo, y el heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros tiene opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo;

n es un número entero de 1 a 3,

50 (III) El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la realización (I) en donde:

R³ representa arilo o heteroarilo (el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, átomos de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, y difluorometoxi);

55 R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₅ (el alquilo C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, átomos de halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₇, y alcoxi C₁-C₅), cicloalquilo C₃-C₇, o heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre en el anillo (el heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅, y trifluorometilo), o R⁴ y R⁵ opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo (el heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅ (el alquilo C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilo), alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅, oxo,

aminocarbonilo, monoalquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, y trifluorometilo, y el heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros tiene opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo; A representa fenileno o heteroarileno de 6 miembros;

5 R^a representa un átomo de hidrógeno; y
n es un número entero de 1 a 3],

(IV) El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (I) a (III), en donde

R¹ es un alquilo C₁-C₅;

10 R² es un átomo de hidrógeno; y

R³ es fenilo o piridilo (el fenilo o el piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi);

15 (V) El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (I) a (IV), en donde

A es fenileno, piridinodiilo, pirimidinodiilo o (el fenileno, piridinodiilo, pirimidinodiilo y están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados entre átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₅);

(VI) El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (I) a (IV), en donde

20 A es fenileno o piridinodiilo (el fenileno y piridinodiilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados entre átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₅);

(VII) El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo la realización (VI), en donde

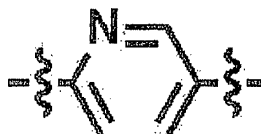
A representa una cualquiera de las Fórmulas (2) a (4):

25

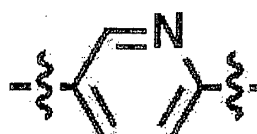
[Fórmula 4]



(2)



(3)



(4)

(VIII) El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (I) a (VII), en donde

30 X es un enlace sencillo;

n es un número entero de 1; y

R⁴ y R⁵ opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo (el heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅ (el alquilo C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilo), alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅, oxo, aminocarbonilo, monoalquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, y trifluorometilo, y la 4 a 8 miembros saturado o heterociclo insaturado tiene opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo;

40 (IX) El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (I) a (VIII), en donde

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo (el heterociclo saturado de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo y alquilo C₁-C₅, y el heterociclo saturado de 5 o 6 miembros tiene opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo;

45 (X) El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (I) a (VIII), en donde R⁴ y R⁵, Junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo de 6 miembros saturado que contiene opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo (el heterociclo saturado de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilo, y el heterociclo saturado de 6 miembros tiene opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo;

50 (XI) Una sustancia seleccionada entre, o una mezcla de dos o más sustancias seleccionadas del grupo que consiste de los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la realización (I):

2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-

il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-(4-{2-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 5 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-hidroxi-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 10 2-[3-(3-clorofenil)-1-(4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)octil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 15 2-[3-(3-clorofenil)-1-(4-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-(5-[2-(3-hidroxi-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 20 2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{6-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-3-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 25 N-terc-butil-2-[3-(3-clorofenil)-1-(4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-(4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-(4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)acetamida,
 30 2-[3-(3-clorofenil)-1-(4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-ciclobutilacetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-(4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(oxetan-3-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-(4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(ciclopropilmetil)acetamida,
 35 2-[3-(3-metoxifenil)-1-(4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1-(4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil)-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 40 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(4-[2-(3-hidroxi-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 45 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(5-[2-(3-hidroxi-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 50 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-(4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil)-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 55 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(4-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 60 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(4-[2-(3-hidroxi-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-(5-[2-(piperidin-1-il)etil]piridin-2-il)-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-

- (propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-(3-(3-cianofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-(1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 N-terc-butil-2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida,
 N-terc-butil-2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida,
 2-[3-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 N-terc-butil-2-[3-(3-metoxifenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida,
 N-terc-butil-2-[3-(3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida,
 2-[3-(2-bromo-5-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-(3-[3-(metilsulfonil)fenil]-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 (+)-2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 (-)-2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 N-terc-butil-2-[3-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida,
 N-terc-butil-2-[3-(3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida,
 2-[3-(6-metoxipiridin-2-il)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida, y
 2-[3-(6-metoxipiridin-2-il)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

- (XII) Una composición farmacéutica que comprende el derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (I) a (XI) como ingrediente activo; y
 (XIII) Los derivados de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (I) a (XI) para su uso en la prevención o el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, el trastorno de ansiedad, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el corea

de Huntington, los trastornos alimentarios, la hipertensión, las enfermedades gastrointestinales, la adicción a fármacos, la epilepsia, el infarto cerebral, la isquemia cerebral, el edema cerebral, el traumatismo craneal, la inflamación, las enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, o la alopecia.

5 Efectos ventajosos de la invención

El nuevo derivado de 1,2,4-triazolona de la invención muestra una afinidad por el receptor V1b y tiene una actividad antagónica sobre un estímulo hacia el receptor por un ligando fisiológico.

10 Descripción de las realizaciones

Los términos utilizados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados.

15 El término "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El término "alquilo C₁-C₅" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, y terc-pentilo.

20 El término "cicloalquilo C₃-C₇" se refiere a un grupo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo.

25 El término "alcoxi C₁-C₅" se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y sus ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, y terc-pentiloxi.

30 El término "alquil(C₁-C₅)sulfonilo" se refiere a un grupo sulfonilo sustituido con el "alquilo C₁-C₅" definido anteriormente, y sus ejemplos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, neopentilsulfonilo, y terc-pentilsulfonilo.

35 El término "alcanoilo C₂-C₅" se refiere a un grupo alcanoilo lineal o ramificado que tiene 2 a 5 átomos de carbono, y los ejemplos del mismo incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, y pivaloilo.

40 El término "monoalquil(C₁-C₅)aminocarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo sustituido con amino que tiene un grupo "alquilo C₁-C₅" definido anteriormente como un sustituyente, y los ejemplos del mismo incluyen metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo, isobutilaminocarbonilo, s-butilaminocarbonilo, t-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, isopentilaminocarbonilo, y neopentilaminocarbonilo.

45 El término "dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo sustituido con amino que tiene dos grupos "alquilo C₁-C₅" idénticos o diferentes definidos anteriormente como sustituyentes, y los ejemplos de los mismos incluyen dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, di(n-propil)aminocarbonilo, di(isopropil)aminocarbonilo, etilmetilaminocarbonilo, metil(n-propil)aminocarbonilo, y metil(isopropil)aminocarbonilo.

El término "arilo" se refiere a un carbociclo aromático monocíclico o bicíclico, y sus ejemplos incluyen fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

50 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático mono- o bi-cíclico que tiene de 2 a 9 átomos de carbono y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre, y los ejemplos del mismo incluyen tienilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolilo, indolilo, y benzofuranilo.

55 El término "heterociclo saturado de 4 a 8 miembros" se refiere a un anillo saturado de 4 a 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo, y sus ejemplos incluyen oxetan-3-ilo, azetidín-1-ilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, morfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-3-ilo, azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, y azocan-1-ilo.

60 El término "heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre en el anillo" se refiere a, por ejemplo, oxetan-3-ilo, azetidín-1-ilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, morfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-3-ilo, azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azocan-1-ilo, 5,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, o 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo.

El término "un heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente y que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo" se refiere a un grupo tal como azetidín-1-ilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azocan-1-ilo, 5,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, o 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo.

El término "alquileo C₁-C₅" se refiere a un grupo divalente que tiene un átomo de hidrógeno eliminado del "alquilo C₁-C₅" definido anteriormente, y sus ejemplos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, y pentametileno.

El término "heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que tiene un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo" se refiere a un anillo que es un "heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente y que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo" definido anteriormente, y tiene un alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo; y sus ejemplos incluyen 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo (tropinilo), 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilo y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo. Los ejemplos del 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo que tiene un sustituyente hidroxilo incluyen 3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo.

El término "un heterociclo de 5 ó 6 miembros saturado formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente y que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo (el heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros tiene opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo)" se refiere a un grupo tal como 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo (tropinilo), 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilo, o 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo.

El término "un heterociclo saturado de 6 miembros formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente y que contiene opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo (el heterociclo saturado de 6 miembros tiene opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo)" se refiere a un grupo tal como piperidino, morfolin-4-ilo, 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo (tropinilo), 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilo, o 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo.

El término "fenileno" se refiere a un grupo tal como 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, o 1,4-fenileno.

El término "heteroarileno de 6 miembros" se refiere a un grupo tal como 2,3-piridinodiilo, 2,4-piridinodiilo, 2,5-piridinodiilo, 2,6-piridinodiilo, 3,5-piridinodiilo, o 2,5-pirimidinodiilo.

En la presente invención, R¹ es preferiblemente alquilo C₁-C₅ y más preferiblemente isopropilo o terc-butilo.

En la presente invención, R² es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

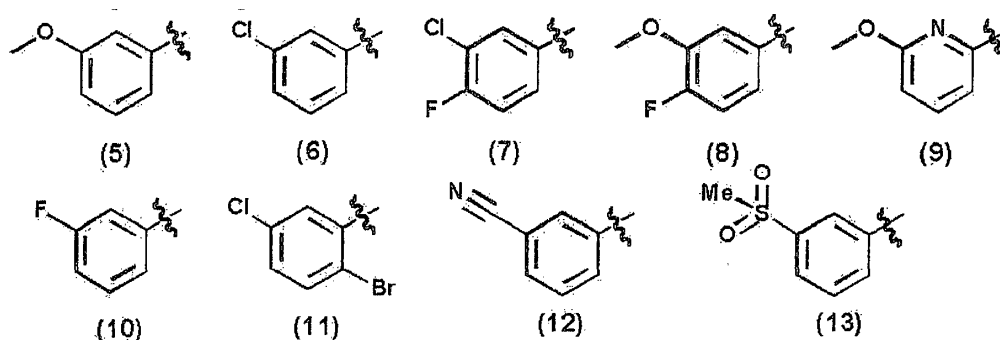
En la presente invención, R³ es preferiblemente fenilo o piridilo (el fenilo o el piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, y alquil(C₁-C₅)sulfonilo).

Más preferiblemente, R³ es fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, y alquil(C₁-C₅)sulfonilo) o piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi).

Más preferiblemente, R³ es fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alcoxi C₁-C₅, átomos de cloro, átomos de flúor, ciano, y alquil(C₁-C₅)sulfonilo) o piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₅).

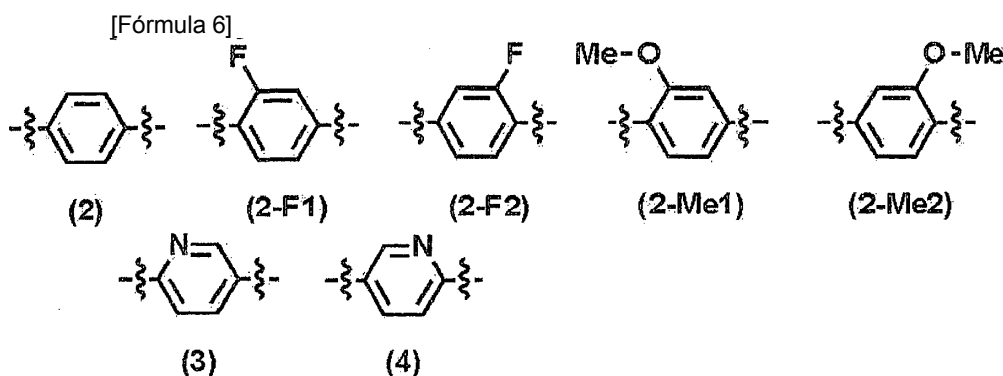
Más preferiblemente, R³ es un grupo representado por la Fórmula (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), o (13). Lo más preferiblemente, R³ es un grupo representado por la fórmula (5), (6), (7), (8), o (9).

[Fórmula 5]



En la presente invención, A es preferiblemente fenileno, piridinodiilo, pirimidinodiilo o (el fenileno, el piridinodiilo, y el pirimidinodiilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados entre átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₅).

Más preferiblemente, A es un grupo representado por la fórmula (2), (2-F1), (2-F2), (2-Me1), (2-Me2), (3) o (4). Más preferiblemente, A es un grupo representado por la fórmula (2) o (3).



En la presente invención, X es preferiblemente un enlace sencillo.

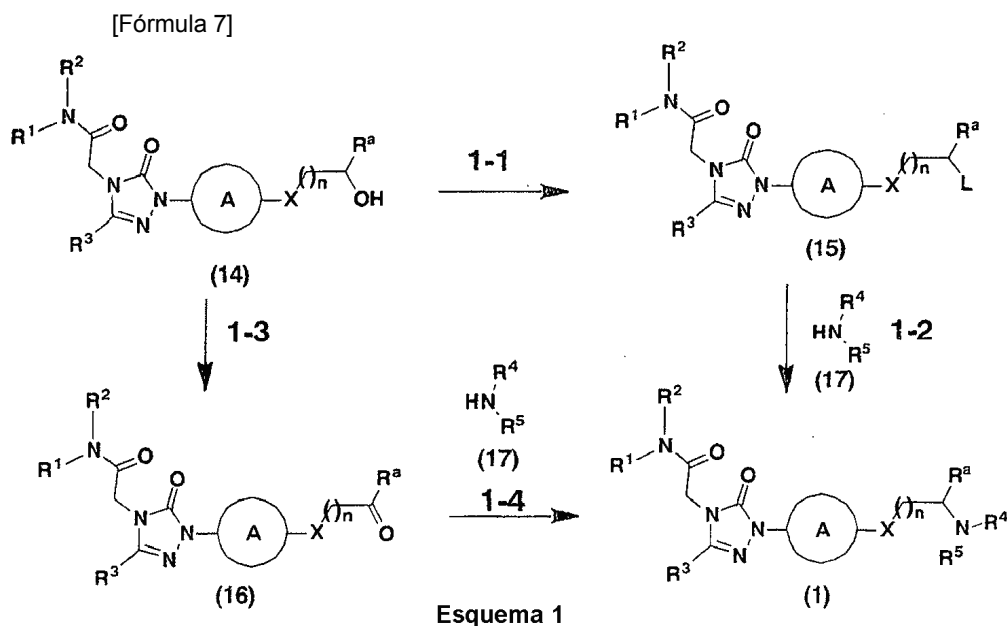
En la presente invención, R^a es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En la presente invención, n es preferiblemente 1.

En la presente invención, R⁴ y R⁵ preferiblemente, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo (el heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅ (el alquilo C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilo), alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅, y trifluorometilo, o el heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado que tiene opcionalmente un grupo alqueno C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo. Más preferiblemente, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo (el heterociclo saturado de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo y alquilo C₁-C₅, o el heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente un grupo alqueno C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo. Más preferiblemente, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo de 6 miembros saturado que contiene opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo (el heterociclo saturado de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilo, o el heterociclo saturado de 6 miembros que tiene opcionalmente un grupo alqueno C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo. Los ejemplos más preferidos del anillo formado por R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen 1-pirrolidinilo, piperidino (en este caso, 1-pirrolidinilo y piperidino están opcionalmente sustituidos con uno o dos hidroxilo), morfolin-4-ilo (aquí, el grupo morfolinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₅, y el morfolin-4-ilo puede ser, por ejemplo, 3-metilmorfolin-4-ilo), 1,4-oxazepan-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo (tropinilo), 3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo, y 7-oxa-2-aza-

espiro[3,5]non-2-ilo.

- 5 Los derivados de 1,2,4-triazolona representados por las fórmulas (1A) y (1a) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos muestran una alta seguridad. La seguridad fue confirmada por medio de varias pruebas de seguridad tales como un ensayo de inhibición de la actividad del citocromo P450 (CYP), un ensayo de inhibición del metabolismo dependiente de CYP, un ensayo de enlace covalente, un ensayo de captura, un ensayo de hERG, un ensayo de citotoxicidad, un ensayo de fototoxicidad, un ensayo de seguridad de dosis única, y un ensayo de seguridad de dosis repetidas.
- 10 Los ejemplos de la "sal farmacéuticamente aceptable" incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, y ácido nítrico; sales con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido benzenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, 15 ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido galactárico, y ácido naftaleno-2-sulfónico; sales con uno o más iones metálicos tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, y los iones de aluminio; y sales con aminas tales como amoníaco, arginina, lisina, piperazina, colina, dietilamina, 4-fenilciclohexilamina, 2-aminoetanol, y benzatina.
- 20 El compuesto de la presente invención puede estar también presente en la forma de un solvato. Desde el aspecto de la aplicabilidad como medicamento, el compuesto puede estar presente en la forma de un hidrato.
- El compuesto de la presente invención incluye sus enantiómeros, diastereómeros, compuestos en equilibrio, mezclas de los mismos en cualquier proporción, y mezclas racémicas.
- 25 El compuesto de la presente invención se puede formular en una preparación farmacéutica junto con uno o más portadores, excipientes, o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos del portador, excipiente y diluyente incluyen agua, lactosa, dextrosa, fructosa, sacarosa, sorbitol, manitol, polietilenglicol, propilenglicol, almidón, goma, gelatina, alginato, silicato de calcio, fosfato de calcio, celulosa, jarabe de agua, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alquilparahidroxibenzosorbato, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, glicerina, y diversos aceites, tales como aceite de sésamo, aceite de oliva, y aceite de soja.
- 30 El portador, excipiente o diluyente anteriormente mencionados se mezclan opcionalmente con aditivos comúnmente utilizados, tales como un agente de carga, un aglutinante, un disgregante, un agente para el ajuste del pH, o un solubilizante, y se pueden preparar en forma de agentes orales o parenterales, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvo, líquido, emulsión, suspensión, pomada, inyección, o parches, por medio de tecnologías de preparación comunes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral a pacientes adultos a una dosis de 0,001 a 500 mg una vez o varias veces al día. La dosis puede ajustarse apropiadamente dependiendo de, por ejemplo, el tipo de la enfermedad que vaya a ser tratada y la edad, peso, y 40 síntomas del paciente.
- En el compuesto de la presente invención, uno o más de los átomos de hidrógeno, flúor, carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre pueden ser remplazados por radioisótopos o isótopos estables de los mismos. Estos compuestos marcados son útiles, por ejemplo, para estudio metabólico o farmacocinético o como ligandos de receptores en análisis biológicos.
- 45 El compuesto de la presente invención se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método que se muestra a continuación.
- 50 El compuesto representado por la fórmula (1) puede ser producido por medio del procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 1:



(en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , A, X, y n son los mismos que anteriormente; y L representa un grupo eliminable tal como un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo, o un átomo de halógeno).

El compuesto representado por la Fórmula (1) se puede preparar por conversión del grupo hidroxilo de un compuesto representado por la Fórmula (14) en un grupo eliminable común (Etapa 1-1) y reacción del grupo eliminable con una amina correspondiente (17) (Etapa 1-2). La reacción en la Etapa 1-1 (conversión en un grupo eliminable) se lleva a cabo mediante, por ejemplo, cloración, bromación, yodación, metanosulfonilación, o p-toluenosulfonilación.

Los ejemplos de la cloración incluyen un método de uso de tetracloruro de carbono y trifetilfosfina, un método de uso de cloruro de tionilo u oxicluro de fósforo, y un método para introducir un grupo eliminable utilizando cloruro de p-toluenosulfonilo o similares, y la sustitución del grupo eliminable por cloruro de litio o cualquier otro reactivo. Estas reacciones se pueden realizar utilizando un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, o una mezcla de los mismos de -50 a 100°C.

Los ejemplos de la bromación incluyen un método de uso de tetrabromuro de carbono y trifetilfosfina. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, o una mezcla de los mismos de -50 a 50°C.

Los ejemplos de la yodación incluyen un método de uso de yodo, trifetilfosfina, e imidazol. Esta reacción se puede llevar a cabo utilizando un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, o una mezcla de los mismos a una temperatura de -50 a 100°C.

La metanosulfonilación y la p-toluenosulfonilación se pueden realizar utilizando, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo y cloruro de p-toluenosulfonilo, respectivamente. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base apropiada. Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas tales como trietilamina y diisopropilamina; y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio. Las reacciones se pueden realizar en un disolvente de reacción tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o una mezcla de los mismos a una temperatura entre -50 y 50°C.

La reacción en la Etapa 1-2 prosigue en ausencia de disolvente, o en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol, alcohol isopropílico, o una mezcla de los mismos a una temperatura de la temperatura ambiente a cerca el punto de ebullición del disolvente. La reacción prosigue más suavemente en presencia de yoduro de sodio o yoduro de potasio, además de una base inorgánica, tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropilamina.

El compuesto representado por la Fórmula (1) se puede preparar mediante oxidación usual para convertir el grupo hidroxilo de un compuesto representado por la Fórmula (14) en un grupo carbonilo (Etapa 1-3) y aminación reductiva con una amina correspondiente (17) (Etapa 1-4).

La reacción de oxidación en la Etapa 1-3 se puede llevar a cabo utilizando ácido crómico tal como clorocromato de

piridinio o dicromato de piridinio en un disolvente de reacción tal como diclorometano o cloroformo a una temperatura de reacción de 0°C a cerca del punto de ebullición del disolvente de reacción.

Además, la reacción de oxidación se puede llevar a cabo utilizando, por ejemplo, un reactivo de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona) en un disolvente de reacción tal como diclorometano o cloroformo a una temperatura de reacción de 0 a 40°C.

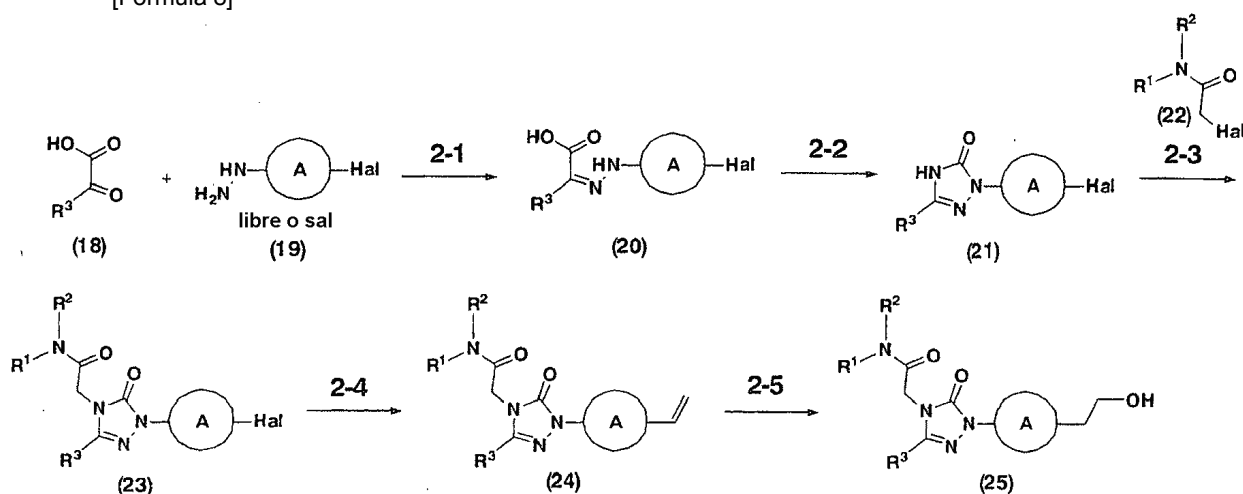
En otro ejemplo, la reacción de oxidación se puede llevar a cabo utilizando, por ejemplo, IBX (1-hidroxi-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona-1-óxido) en un disolvente de reacción, tal como dimetilsulfóxido, diluyendo con un disolvente que no participe en la reacción, tal como tetrahidrofurano, diclorometano, o cloroformo, a una temperatura de reacción de 0 a 40°C.

Además de los métodos descritos anteriormente, la reacción de oxidación se puede llevar a cabo por medio de cualquier método que pueda oxidar el alcohol a carbonilo, tal como una reacción de dimetilsulfóxido con un reactivo activador (p. ej., cloruro de oxalilo, N-clorosuccinimida, o dicitclohexilcarbodiimida) u oxidación utilizando tetra-n-propilamonio perrutenato (VII) y óxido de N-metilmorfolina. La vista general integral de la reacción de oxidación se puede encontrar en Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformation*, Wiley-VCH, 1999, 604.

La aminación reductiva en la Etapa 1-4 se logra a través de una reacción entre el carbonilo (16) y una amina correspondiente (17) para generar un derivado de imina y reducción con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción transcurre en un disolvente inerte tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, o una mezcla de los mismos a una temperatura de -70°C a temperatura ambiente. La reacción también se puede llevar a cabo utilizando, por ejemplo, un gas de hidrógeno con un catalizador tal como paladio sobre carbono u otro reactivo de boro tal como borohidruro, borohidruro de sodio, o cianoborohidruro de sodio.

Entre los compuestos representados por la Fórmula (14), el compuesto representado por la Fórmula (25) puede ser producido por medio del procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 2:

[Fórmula 8]



Esquema 2

(en donde, R¹, R², R³ y A son los mismos que anteriormente; y Hal representa un átomo de halógeno).

El compuesto representado por la Fórmula (20) se puede preparar por medio de una reacción de ácido cetocarboxílico (18) con un derivado de hidrazina (19) en condiciones ácidas (Etapa 2-1). La reacción en la Etapa 2-1 prosigue en un disolvente tal como agua, etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, o dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos, en presencia de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o sulfúrico ácido o un ácido orgánico tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, o ácido canforsulfónico.

El compuesto representado por la Fórmula (21) se puede preparar por medio de una reacción de transposición de Curtius del compuesto representado por la Fórmula (20) (Etapa 2-2). La reacción de transposición de Curtius en esta etapa prosigue por medio del uso de difenilfosforilazida (DPPA) en un disolvente tal como tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropilamina. La vista general integral de la reacción de transposición de Curtius se encuentra en *Chem.Rev.*, 1988, 88, 297-368 y

Tetrahedron, 1974, 30, 2151-2157.

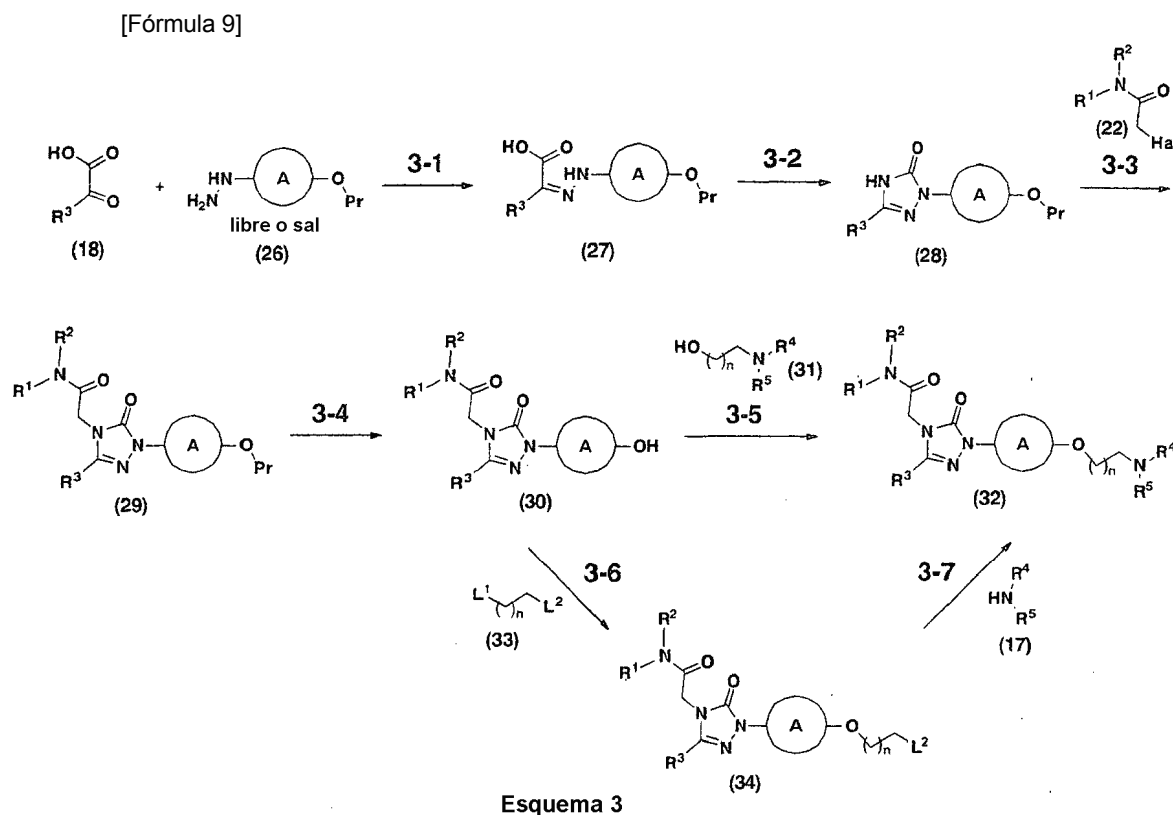
5 El compuesto representado por la Fórmula (23) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (21) con un haluro de alquilo preparado por separado (22) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, o hidruro de sodio, o una base orgánica tal como diisopropiletilamina, a una temperatura de la temperatura ambiente a cerca del punto de ebullición del disolvente (Etapa 2-3).

10 El compuesto representado por la Fórmula (24) se puede preparar introduciendo etileno en el compuesto representado por la Fórmula (23) mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Migita-Kosugi-Stille o una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura (Etapa 2-4). La vista general integral de la reacción de acoplamiento cruzado de Migita-Kosugi-Stille se encuentra en Angew. Chem. Int., Ed. 2004, 43, 4704-4734. La vista general integral de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura se encuentra en Chem. Rev., 1995, 95, 2457-2483.

20 El compuesto representado por la Fórmula (25) se puede preparar a través de hidroborcación usual del compuesto representado por la Fórmula (24) y una reacción de oxidación subsiguiente (Etapa 2-5). La reacción en la Etapa 2-5 prosigue mediante hidroborcación de la fracción alquénica del compuesto representado por la Fórmula (24) con, por ejemplo, un complejo de borano-tetrahidrofurano, 9-borabicyclo[3,3,1]nonano, disiamilborano, o texilborano en un disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, acetonitrilo, o una mezcla de los mismos a una temperatura de cerca de -10°C a cerca de la temperatura ambiente; y uso posterior de, por ejemplo, peróxido de hidrógeno en presencia de una base tal como perborato de sodio (monohidrato o tetrahidrato) o hidróxido de sodio.

25 La vista general integral de la hidroborcación se encuentra en J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 5694-5695 y J. Org. Chem., 1986, 51, 439-445.

30 Entre los compuestos representados por la Fórmula (1), el compuesto representado por la Fórmula (32) puede ser producido por medio del procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 3:



35 (en donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A, Hal y n son los mismos que anteriormente; L¹ y L² representan cada uno el mismo grupo eliminable que se ha definido anteriormente; y Pr representa un grupo protector usual descrito en Protective Groups in Organic Chemistry redactada por J. F. W. McOmie o Protective Groups in Organic Synthesis redactada por T. W. Greene y P. G. M. Wuts y se utiliza para la protección y desprotección).

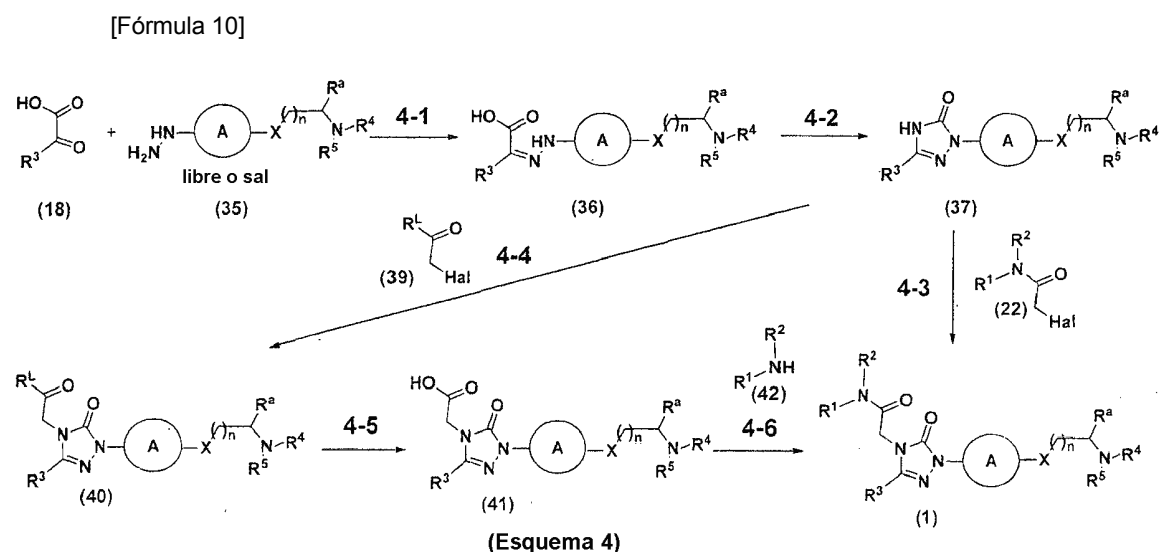
El compuesto representado por la Fórmula (29) se puede preparar a través de la formación de imina con un derivado de hidrazina con funcionalidad oxígeno (26) como en el Esquema 2 (Etapa 3-1), una reacción de transposición de Curtius (Etapa 3-2), y alquilación (Etapa 3-3). El compuesto representado por la Fórmula (30) se puede preparar mediante la desprotección del grupo protector del compuesto representado por la Fórmula (29) en condiciones apropiadas.

El compuesto representado por la Fórmula (32) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (30) con un compuesto representado por la Fórmula (31) en condiciones de reacción de Mitsunobu (Etapa 3-5). La vista general integral de la reacción de Mitsunobu se encuentra en Synthesis, 1981, 1-28; Chem. Asia J., 2007, 2, 1340-1355; y Chem. Pharm. Bull., 2003, 51(4), 474-476.

El compuesto representado por la Fórmula (34) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (30) con un compuesto representado por la Fórmula (33) en condiciones básicas (Etapa 3-6). La reacción en la Etapa 3-6 prosigue en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetonitrilo, etanol, alcohol isopropílico, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiltilamina, a una temperatura de cerca de 0°C a cerca del punto de ebullición del disolvente.

El compuesto representado por la Fórmula (32) se puede preparar por medio de una reacción entre el compuesto representado por la Fórmula (34) y un compuesto de amina representado por la Fórmula (17) (Etapa 3-7). La reacción en la Etapa 3-7 prosigue en las mismas condiciones que en la Etapa 1-2.

El compuesto representado por la Fórmula (1) también puede ser producido por medio del procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 4:

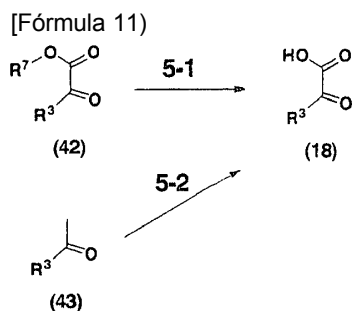


(en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, n, X, R^a y Hal son los mismos que anteriormente; y R^L representa un grupo protector usual para el ácido carboxílico, tal como alcoxi C_1 - C_5 o benciloxi).

El compuesto representado por la Fórmula (1) se puede preparar a través de la formación de imina utilizando un derivado de hidrazina (35) (Etapa 4-1), una reacción de transposición de Curtius (Etapa 4-2), y alquilación (Etapa 4-3) como en el Esquema 2. El compuesto representado por la Fórmula (1) también se puede preparar a través de alquilación de un compuesto representado por la Fórmula (37) (Etapa 4-4), desprotección (Etapa 4-5) y, a continuación, amidación (Etapa 4-6). La reacción en la Etapa 4-4 prosigue en las mismas condiciones que en la Etapa 2-3. La desprotección en la Etapa 4-5 puede realizarse bajo las condiciones descritas en el Protective Groups in Organic Chemistry redactada por J. F. W. McOmie o Protective Groups in Organic Synthesis redactada por T. W. Greene y PGM Wuts. Los ejemplos de la reacción de amidación utilizable en la Etapa 4-6 incluyen un método que utiliza un agente de deshidratación-condensación. Los ejemplos del agente de deshidratación-condensación incluyen 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dicitlohexilcarbodiimida, difenilfosfonilazida, y carbonildiimidazol. Además, se puede utilizar opcionalmente un reactivo de activación tal como 1-hidroxibenzotriazol o hidroxisuccinimida. Los ejemplos del disolvente de reacción incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, acetato de etilo, y mezclas de los mismos. La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo utilizando una base, cuyos ejemplos incluyen aminas orgánicas, tales como

trietilamina y diisopropiletilamina; sales de ácidos orgánicos, tales como 2-etilhexoato de sodio y 2-etilhexoato de potasio; y bases inorgánicas, tales como carbonato de potasio. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de -50°C a cerca del punto de ebullición del disolvente de reacción.

- 5 El compuesto representado por la Fórmula (18) puede ser producido por medio del procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 5:



10 **Esquema 5**

(en donde, R^3 es el mismo que anteriormente; y R^7 representa alquilo C_1-C_5).

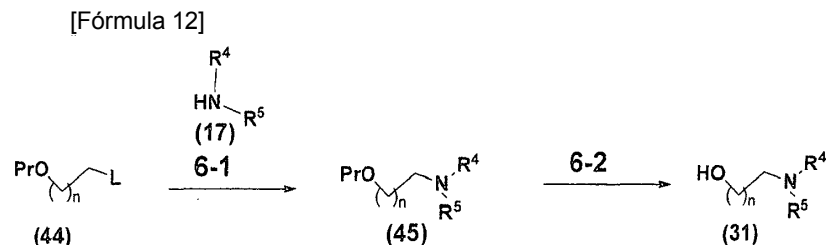
- 15 El compuesto representado por la Fórmula (18) se puede preparar mediante hidrólisis de un compuesto representado por la Fórmula (42) (Etapa 5-1). La reacción en la Etapa 5-1 prosigue en un disolvente tal como agua, metanol, etanol, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, o hidróxido de bario, a una temperatura de cerca 0°C a cerca del punto de ebullición del disolvente.

- 20 El compuesto representado por la Fórmula (18) también se puede preparar a través de la oxidación de un compuesto representado por la Fórmula (43) (Etapa 5-2). La reacción en la Etapa 5-2 prosigue en un disolvente tal como piridina, en presencia de dióxido de selenio, a una temperatura de temperatura ambiente a cerca del punto de ebullición del disolvente.

- 25 Entre los compuestos representados por la Fórmula (22), son asequibles comercialmente 2-cloro-N-metilacetamida, 2-cloro-N-etilacetamida, 2-cloro-N-propilacetamida, N-isopropil-2-cloroacetamida, N-butil-2-cloroacetamida, N-(sec-butil)-2-cloroacetamida, 2-cloro-N-isobutilacetamida, N-(terc-butil)-2-cloroacetamida, N1-ciclopropil-2-cloroacetamida, 2-cloro-N-(ciclopropilmetil)acetamida, y 2-cloro-N-ciclobutilacetamida.

- 30 Los derivados de hidrazina representados por las fórmulas (19) y (26) se pueden producir utilizando una amina materia prima correspondiente por medio del método descrito en, por ejemplo, JCS, Transactions, 1922, 121, 715-721; J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 1873-1876; o la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. 20050215577.

- 35 El compuesto representado por la Fórmula (31) puede ser producido por medio del procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 6:



40 **Esquema 6**

(en donde, R^4 , R^5 , N, Pr, y L son los mismos que anteriormente).

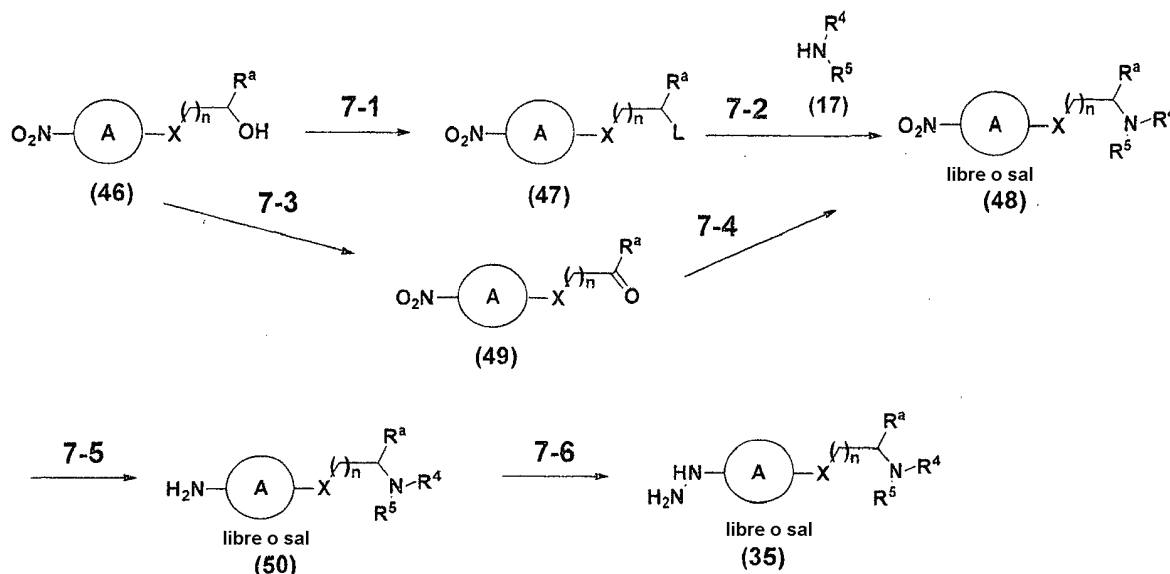
- 45 El compuesto representado por la Fórmula (45) se pueden preparar haciendo reaccionar una amina (17) con un compuesto representado por la Fórmula (44) en condiciones alcalinas (Etapa 6-1). Las condiciones de reacción en la Etapa 6-1 son las mismas que las de la Etapa 1-2. El compuesto representado por la Fórmula (31) se puede preparar por medio de desprotección del grupo protector (Pr) del compuesto representado por la Fórmula (45)

mediante un procedimiento usual (Etapa 6-2).

Entre los compuestos representados por la Fórmula (31), disponibles en el mercado se encuentran, por ejemplo, 3-dimetilamino-1-propanol, 3-dietilamino-1-propanol, 3-(isopropilamino)propan-1-ol, 3-(dibutilamino)-1-propanol, 3-piperidin-1-il-propan-1-ol, 1-(3-hidroxiopropil)pirrolidina, 4-(3-hidroxiopropil)morfolina, y 1-(3-hidroxiopropil)piperazina.

El derivado de hidrazina representado por la Fórmula (35) se puede preparar por medio del procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 7:

10 [Fórmula 13]



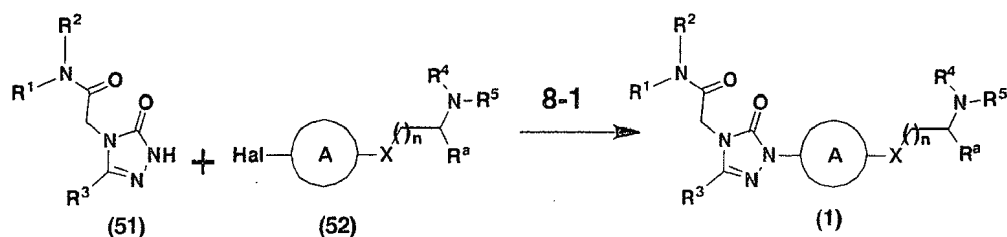
Esquema 7

(en donde, R⁴, R⁵, R^a, X, n, y L son los mismos que anteriormente).

15 El compuesto representado por la Fórmula (48) se puede preparar mediante conversión del grupo hidroxilo de un compuesto representado por la Fórmula (46) en un grupo saliente usual (Etapa 7-1) y haciendo reaccionar el grupo eliminable con una amina correspondiente (17) (Etapa 7-2). Las reacciones en las Etapas 7-1 y 7-2 prosiguen bajo las mismas condiciones de reacción que las de las Etapas 1-1 y 1-2, respectivamente. El compuesto representado por la Fórmula (48) también se puede preparar a través de una reacción de oxidación usual para convertir el grupo hidroxilo de un compuesto representado por la Fórmula (46) en carbonilo (Etapa 7-3) y aminación reductiva usual con una amina correspondiente (17) (Etapa 4-7). Las reacciones en las Etapas 7-3 y 7-4 prosiguen bajo las mismas condiciones de reacción que las de las Etapas 1-3 y 1-4, respectivamente. El compuesto representado por la Fórmula (50) se puede preparar mediante reducción del grupo nitro del compuesto representado por la Fórmula (48) (Etapa 7-5). La vista general integral de la reducción en la Etapa 7-5 se encuentra en Comprehensive Organic Transformation, Segunda Edición, redactada por Richard C. Larock. El compuesto derivado de hidrazina representado por la Fórmula (35) se puede preparar a través de diazotación del grupo amino del compuesto representado por la Fórmula (50) y posterior reducción (Etapa 7-6). La reacción mostrada en la Etapa 7-6 es el mismo proceso que el descrito en JCS, Transactions, 121, 715-21 (1922); J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 1873-6; o la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 20050215577.

30 El compuesto representado por la Fórmula (1) también puede ser sintetizado por medio del procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 8:

[Fórmula 14]



Esquema 8

(en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , X , n , Hal , y A son los mismos que anteriormente.).

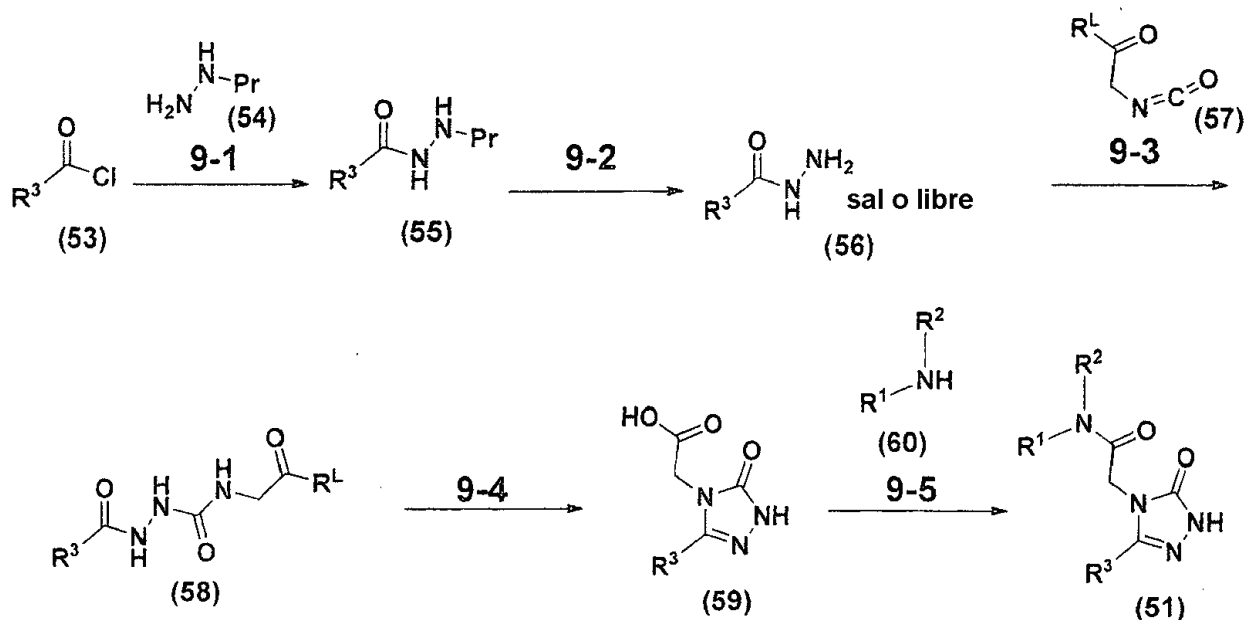
5

El compuesto representado por la Fórmula (1) se puede preparar por medio de una reacción de acoplamiento entre un compuesto representado por la Fórmula (51) y un compuesto representado por la Fórmula (52) (Etapa 8-1). La reacción en la Etapa 8-1 se lleva a cabo por medio de la reacción de Ullmann usual o aminación de Buchwald-Hartwig. La vista general integral de la reacción de Ullmann se encuentra en Ley, S. V., Thomas, A. W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 5400-5449. La vista general integral de la aminación de Buchwald-Hartwig se encuentra en A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34, 1348; J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3609; J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1998, 37, 2046-2067; Muci, A. R., Buchwald, S. L., *Top. Curr. Chem.*, 2002, 219, 131; o J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, 2000, 365, 1158-1174.

10

El compuesto representado por la Fórmula (51) se puede preparar por medio del procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 9:

[Fórmula 15]



Esquema 9

(en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^L y Pr son los mismos que anteriormente).

20

El compuesto representado por la Fórmula (55) se puede preparar a través de una reacción entre un cloruro de ácido representado por la Fórmula (53) y una hidrazina protegida mediante el grupo protector (54) (Etapa 9-1). La reacción en la Etapa 9-1 prosigue en un disolvente tal como cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, a una temperatura de

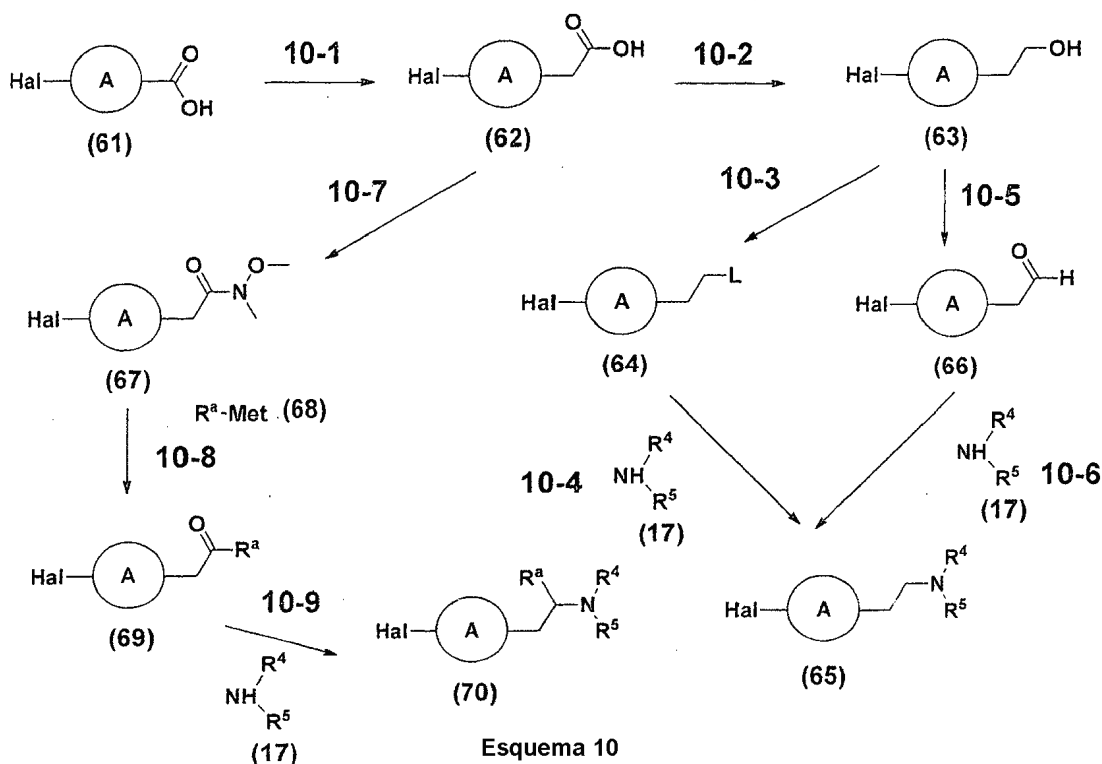
25

cerca de 0°C a cerca de la temperatura ambiente. El compuesto representado por la Fórmula (56) se puede preparar mediante una desprotección convencional del grupo protector del compuesto representado por la Fórmula (55) (Etapa 9-2). Las condiciones de reacción para la Etapa 9-2 son aquellas para una reacción de desprotección común descritas en Protective Groups in Organic Chemistry redactada por J. F. W. McOmie o Protective Groups in Organic Synthesis redactada por T. W. Greene y P. G. M. Wuts. El compuesto representado por la Fórmula (56) se puede preparar en forma de una sal de un ácido, si bien se puede preparar en una forma libre mediante tratamiento con una base. El compuesto representado por la Fórmula (58) se puede preparar por medio de una reacción de un derivado isocianato (57) con el compuesto representado por la Fórmula (56) (Etapa 9-3). La reacción en la Etapa 9-3 prosigue en un disolvente tal como cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, o una mezcla de los mismos a una temperatura de temperatura ambiente a cerca del punto de ebullición del disolvente. El compuesto representado por la Fórmula (59) se puede preparar mediante una reacción del compuesto representado por la Fórmula (58) en condiciones alcalinas (Etapa 9-4). La reacción en la Etapa 9-4 prosigue en un disolvente tal como agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, o hidróxido de bario, a una temperatura de cerca de la temperatura ambiente a cerca del punto de ebullición del disolvente. El compuesto representado por la Fórmula (51) se puede preparar a través de la amidación del compuesto representado por la Fórmula (59) con una amina (60) (Etapa 9-5). Los ejemplos de la reacción de amidación utilizable en la Etapa 9-5 incluyen un método que utiliza un agente de deshidratación-condensación. Los ejemplos del agente de deshidratación-condensación incluyen 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida, difenilfosfonilazida, y carbonildiimidazol. También se puede utilizar opcionalmente un reactivo de activación, tal como 1-hidroxibenzotriazol o hidroxisuccinimida. Los ejemplos del disolvente de reacción incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, acetato de etilo, y mezclas de los mismos. La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo utilizando una base, cuyos ejemplos incluyen aminas orgánicas, tales como trietilamina y diisopropilamina; sales de ácidos orgánicos, tales como 2-etilhexoato de sodio y 2-etilhexoato potasio; y bases inorgánicas, tales como carbonato de potasio. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de -50°C a cerca del punto de ebullición del disolvente de reacción.

Entre los compuestos representados por la Fórmula (57), el isocianatoacetato de metilo, el isocianatoacetato de etilo, el isocianatoacetato de isopropilo, y el isocianatoacetato de n-butilo son asequibles comercialmente.

Entre los compuestos representados por la Fórmula (52), los compuestos representados por las fórmulas (65) y (70) se puede preparar por medio del procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 10:

[Fórmula 16]



35

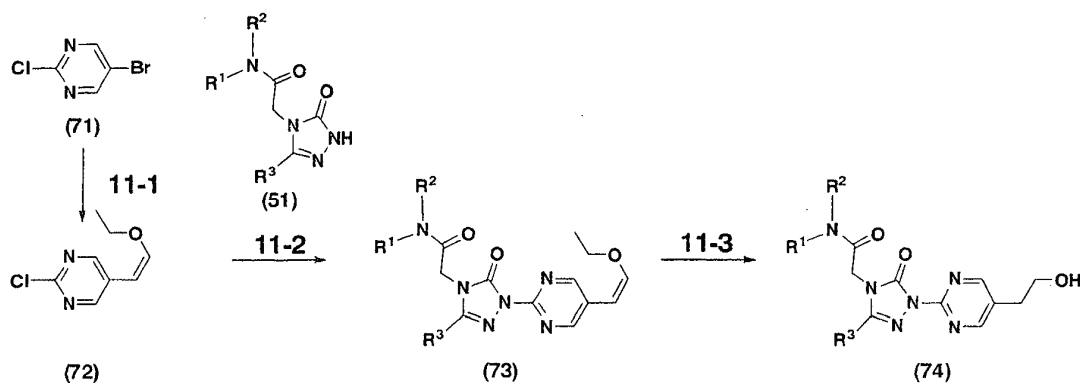
Esquema 10

(en donde, R^4 , R^5 , Hal y L son los mismos que anteriormente; R^a representa alquilo C_1-C_5 ; y Met representa MgBr, MgCl, o un metal tal como Li).

El compuesto representado por la Fórmula (62) se puede preparar mediante la reacción de Arndt-Eistert de un compuesto representado por la Fórmula (61) (Etapa 10-1). La visión general de la reacción de Arndt-Eistert se puede encontrar en Chem. Ber., 1927, 60, 1364. El compuesto representado por la Fórmula (63) se puede preparar mediante reducción del compuesto representado por la Fórmula (62) (Etapa 10-2). La reducción en la Etapa 10-2 prosigue en un disolvente tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico, o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor tal como un hidruro de litio y aluminio o complejo de borano-THF, a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiente. El compuesto representado por la Fórmula (65) se puede preparar por conversión del grupo hidroxilo del compuesto representado por la Fórmula (63) en un grupo eliminable (Etapa 10-3) y, a continuación reacción del compuesto resultante con una amina (17) (Etapa 10-4). El compuesto representado por la Fórmula (65) también se puede preparar mediante la oxidación del grupo hidroxilo del compuesto representado por la Fórmula (63) a aldehído (Etapa 10-5) y posterior aminación reductiva con una amina (17). La Etapa 10-3, la Etapa 10-4, la Etapa 10-5 y la Etapa 10-6 prosiguen con arreglo a las mismas condiciones de reacción que las de la Etapa 1-1, la Etapa 1-2, la Etapa 1-3 y la Etapa 1-4, respectivamente. El compuesto representado por la Fórmula (70) se puede preparar mediante la conversión del compuesto representado por la Fórmula (62) en una amida de Weinreb (Etapa 10-7), la conversión de la amida en una cetona (69) por medio de una reacción con un reactivo metálico orgánico correspondiente (p. ej., un reactivo de Grignard o un reactivo orgánico de litio) (Etapa 10-8), y a continuación aminación reductiva con una amina (17) (Etapa 10-9). La reacción en la Etapa 10-7 prosigue en presencia de N,O-dimetilhidroxilamina, en condiciones similares a las de la amidación en la Etapa 9-5. La reacción en la Etapa 10-8 es una reacción del compuesto (un reactivo metálico tal como un reactivo de Grignard o un reactivo orgánico de litio) representado por la Fórmula (68) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico, o una mezcla de los mismos a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiente.

Entre los compuestos representados por la Fórmula (14), el compuesto representado por la Fórmula (74) se puede preparar por medio del procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 11:

[Fórmula 17]



Esquema 11

El compuesto representado por la Fórmula (72) se puede preparar mediante la introducción de etoxietileno en el compuesto representado por (71) por medio de una reacción de acoplamiento cruzado de Migita-Kosugi-Stille o una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura (Etapa 11-1). La reacción en la Etapa 11-1 se realiza bajo las mismas condiciones que las de la reacción en la Etapa 2-4. El compuesto representado por la Fórmula (73) se puede preparar mediante una reacción de acoplamiento del compuesto representado por la Fórmula (73) y un compuesto representado por la Fórmula (51) (Etapa 11-2). La reacción en la Etapa 11-2 prosigue en un disolvente tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario, o carbonato de cesio, a una temperatura de temperatura ambiente a cerca del punto de ebullición del disolvente. El compuesto representado por la Fórmula (74) se puede producir mediante la inducción de el compuesto representado por la Fórmula (73) al aldehído correspondiente en un disolvente tal como agua, etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o una mezcla de los mismos, en presencia de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, o ácido canforsulfónico, y la reacción de un agente reductor con el aldehído (ver Comprehensive Organic Transformations Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc.). El agente reductor en la Etapa puede reducir un compuesto aldehído a un compuesto alcohólico, y sus ejemplos incluyen borohidruro de litio, borohidruro

de sodio, borohidruro de calcio, borohidruro de cinc, hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y aluminio, e hidruro de diisobutilaluminio.

Ejemplos

5 La presente invención se describirá ahora con más detalle mediante los Ejemplos de Referencia, los Ejemplos y los Ejemplos de Ensayo.

10 En los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos, el "separador de fases" en el post-tratamiento es un Separador de Fases ISOLUTE (marca registrada) de Biotage Inc. En la purificación mediante cromatografía en columna, se utilizó "SNAP Cartridge KP-NH" de Biotage Inc., "SNAP Cartridge HP-Sil" de Biotage Inc., o "Chromatorex (marca registrada) NH" de Fuji Silysia Chemical Ltd. En la purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa (PTLC), se utilizó gel de sílice 60F₂₅₄, 20 x 20 cm, de Merck. En la purificación mediante "cromatografía de columna de fase inversa", se utilizó Waters SunFire C₁₈ prep OBD, 5,0 m, φ 30 x 50 mm.

15 Los datos descritos en los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos siguientes se obtuvieron mediante medición con los siguientes aparatos:

20 RMN: JNM-ECA 600 (600 MHz, JEOL Ltd.), JNM-ECA 500 (500 MHz, JEOL Ltd.), UNITY INOVA 300 (300 MHz, Varian, Inc.), o GEMINI 2000/200 (200 MHz, Varian, Inc.),
Espectrómetro MS: LCMS-2010EV (Shimadzu Corporation) o Platform LC (Micromass, Ltd.).

En los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos, la cromatografía líquida de alto rendimiento-espectro de masas (LCMS) se midió bajo las siguientes condiciones:

25 Condición 1
Aparato: Platform LC (Micromass, Ltd.) y Agilent 1100 (Agilent Technologies, Inc.),
Columna: SunFire C₁₈, 2,5 μm, φ 4,6 x 50 mm (Waters Corporation),
Disolvente: Disolución A: agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%, y Disolución B: acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%,
30 Gradiente: 0 min (Disolución A/Disolución B = 90/10), 0,5 min (Disolución A/Disolución B = 90/10), 5,5 min (Disolución A/Disolución B = 20/80), 6,0 min (Disolución A/Disolución B = 1/99), y 6,3 min (Disolución A/Disolución B = 1/99),

Velocidad de Flujo: 1 ml/min, Detección: 254 nm, y
Ionización: Ionización por electropulverización (ESI);

35 Condición 2-1
Aparato: Agilent 2900 y Agilent 6150,
Columna: Acquity CSH C₁₈, 1,7 μm, φ 2,1 x 50 mm,
Disolvente: Disolución A: agua que contiene ácido fórmico al 0,1%, y solución B: acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%,

40 Gradiente: 0 min (Disolución A/Disolución B = 80/20), 1,2 a 1,4 min (Disolución A/Disolución B = 1/99), y
Velocidad de flujo: 0,8 ml/min, Detección: 254 nm;

45 Condición 2-2
El aparato, la columna, y el disolvente son los mismos que los de la Condición 2-1,
Gradiente y velocidad de flujo: 0,8 ml/min durante 0 min (Disolución A/Disolución B = 95/5), 1,20 min (Disolución A/Disolución B = 50/50), y 1,0 ml/min durante 1,38 min (Disolución A/Disolución B = 3/97), y
Detección: 254 nm.

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, los isómeros ópticos se midieron en las siguientes condiciones:

50 Instrumento: sistema de HPLC (Gilson, Inc.),
Disolvente: n-hexano/EtOH = 70/30 (v/v),
Columna: Chiralpak AD-H, 3,0 m, φ 4,6 x 250 mm, y
Velocidad de flujo: 1 ml/min.

En los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos, las rotaciones ópticas se midieron con el siguiente aparato:

55 Aparato: Polarímetro JASCO P-2300.
En los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos, los compuestos se nombraron utilizando ACD>Nama (ACD/Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.).

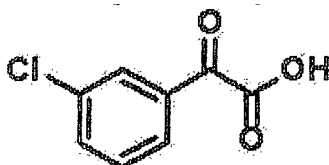
Los términos y nombres de reactivos en los Ejemplos se indican por medio de las siguientes abreviaturas:

60 Salmuera (salmuera saturada), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio anhidro), K₂CO₃ (carbonato de potasio), Na₂CO₃ (carbonato de sodio), Na₂SO₄ (sulfato de sodio anhidro), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaOH (hidróxido de sodio), KOH (hidróxido de potasio), HCl (ácido clorhídrico), IPE (éter diisopropílico), THF (tetrahidrofurano), DMF (N,N-dimetilformamida), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), NH₄OH (amoníaco acuoso de 25 a 28%), EtOAc (acetato de etilo), CHCl₃ (cloroformo), DMSO (dimetilsulfóxido), MeCN (acetonitrilo), n-Hexano (n-hexano), Et₃N (triethylamina), iPr₂NET

(diisopropiletilamina), Pd(PPh₃)₄ [tetraquitrifenilfosfina paladio (0)], HATU [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio], DPPA (difenilfosforilazida), BH₃·THF (complejo de borano-tetrahidrofurano), NaBO₃·4H₂O (tetrahidrato de perborato de sodio), 9-BBN (9-borabicyclo[3,3,1]nonano), IBX (1-óxido de 1-hidroxi-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona), BBr₃ (tribromuro de boro), MsCl (cloruro de metanosulfonilo), TMSCH₂N₂ (TMS diazometano), n-BuLi (n-butil-litio), EDC·HCl [1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida], HOBT·H₂O (monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol), Cs₂CO₃ (carbonato de cesio), PdCl₂(PPh₃)₂ [dicloruro de bis (trifenilfosfina)paladio (II)], y NaBH₄ (borohidruro de sodio).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-A1: Ácido (3-clorofenil)(oxo)acético

[Fórmula 18]



Una disolución acuosa de NaOH de 2 moles/litro (24 ml) se añadió a una solución de acetato de (3-clorofenil)(oxo)acetato de etilo (2,00 g) en THF/MeOH (1:1) (48 ml) en un baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a esto se añadió una disolución acuosa de HCl de 3 moles/L en un baño de hielo. El sólido precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (2,00 g, sólido incoloro).

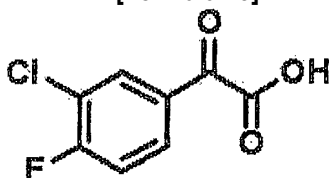
MS (ESI neg.) m/z: 183 ([M-H]).

El siguiente compuesto se sintetizó como en el Ejemplo de Referencia P-A1.

Ejemplo de Referencia P-A2: Ácido (3-cloro-4-fluorofenil)(oxo)acético

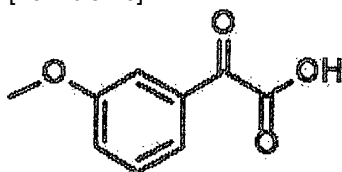
[Síntesis de acetato de (3-cloro-4-fluorofenil)(oxo)acetato de etilo]

[Fórmula 19]



Síntesis del Ejemplo de Referencia P-A3: Ácido (3-metoxifenil)(oxo)acético

[Fórmula 20]



Una disolución de piridina (27 ml) que contenía 1-(3-metoxifenil)etanona (8,00 g) y dióxido de selenio (8,87 g) se agitó a una temperatura exterior de 100°C durante 4 horas. Después de enfriar, la disolución de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada). El producto filtrado se diluyó con EtOAc, seguido de lavado con una disolución acuosa de HCl de 1 mol/L y salmuera y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (10,6 g, sólido de color gris).

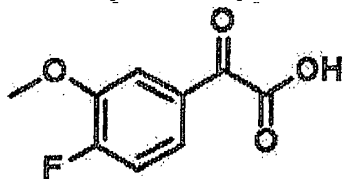
MS (ESI neg.) m/z: 179 ([M-H]).

Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo de Referencia P-A3.

Ejemplo de Referencia P-A4: Ácido (4-fluoro-3-metoxifenil)(oxo)acético

[Síntesis de 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etanona]

[Fórmula 21]



MS (ESI neg.) m/z: 197 ([M-H]).

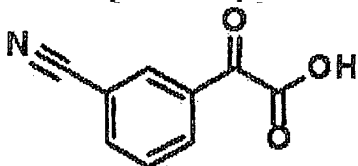
5

Ejemplo de Referencia P-A5: Ácido (3-cianofenil)(oxo)acético

[Síntesis de 3-acetilbenzocitrilo]

10

[Fórmula 22]

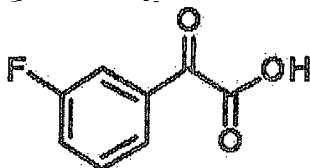


Ejemplo de Referencia P-A6: Ácido (3-fluorofenil)(oxo)acético

15

[Síntesis de 1-(3-fluorofenil)etanona]

[Fórmula 23]

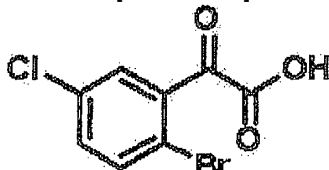


20

Ejemplo de Referencia P-A7: Ácido (2-bromo-5-clorofenil)(oxo)acético

[Síntesis de 1-(2-bromo-5-clorofenil)etanona]

[Fórmula 24]



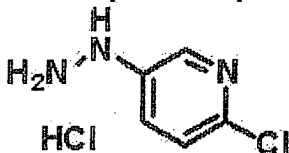
25

MS (ESI neg.) m/z: 261 ([M-H]).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-B1: Hidrocloruro 2-cloro-5-hidrazinilpiridina

30

[Fórmula 25]

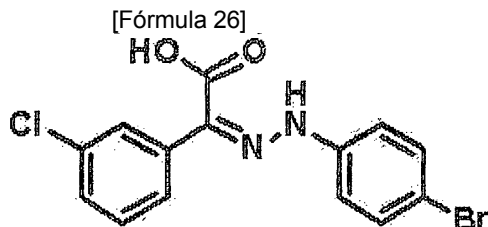


35

Una disolución acuosa de nitrito de sodio (3,49 g de nitrito de sodio en 12,5 ml de agua) se añadió gota a gota a una disolución de 6-cloropiridin-3-amina (5,00 g) en ácido clorhídrico (77,8 ml) durante 10 minutos (de tal manera que la temperatura no excediera de -20°C) enfriando con hielo seco-acetona (-20 a -40°C), seguido de agitación en las mismas condiciones durante 1 hora. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de estaño (14,8 g) en ácido clorhídrico (25 ml) durante 15 minutos, seguido de agitación a aproximadamente 0°C durante 2 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración (se lavó con agua y n-hexano) y se secó a vacío a 40°C para producir el

compuesto del título (9,45 g, sólido de color pardo).
MS (ESI pos.) m/z: 144 ($[M + H]^+$).

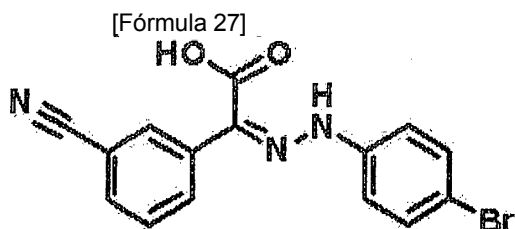
Síntesis del Ejemplo de Referencia P-C₁: Ácido 2-[2-(4-bromofenil)hidraziniliden](3-clorofenil)etanoico



Se añadieron sucesivamente ácido clorhídrico concentrado (0,4 ml) y una suspensión del compuesto (3,00 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-A1 en agua (10 ml) a una suspensión de (4-bromofenil)hidrazina (3,58 g) en agua (15 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3 días. El sólido en el sistema se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (5,14 g, sólido de color amarillo).
MS (ESI neg.) m/z: 351, 353 ($[M-H]^-$).

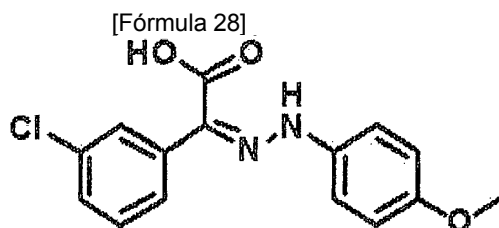
Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo de Referencia P-C₁.

Ejemplo de Referencia P-C₂: Ácido 2-[2-(4-bromofenil)hidraziniliden](3-cianofenil)etanoico (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-A5 e hidrocloreuro de (4-bromofenil)hidrazina)



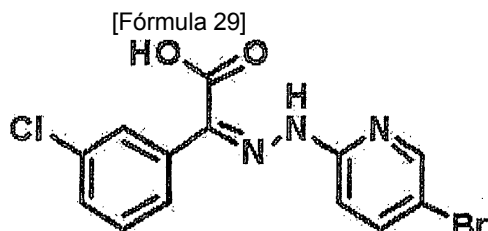
MS (ESI neg.) m/z: 342, 344 ($[M-H]^-$).

Ejemplo de Referencia P-C₃: Ácido 2-[2-(4-metoxifenil)hidraziniliden](3-clorofenil)etanoico (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-A1 e hidrocloreuro de (4-metoxifenil)hidrazina)



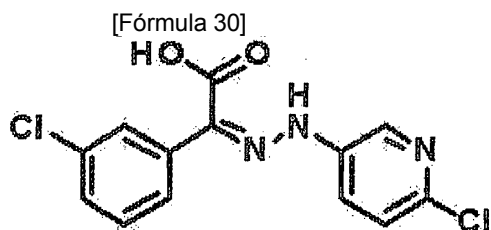
MS (ESI neg.) m/z: 303 ($[M-H]^-$).

Ejemplo de Referencia P-C₄: Ácido 2-[2-(5-bromopiridin-2-il)hidraziniliden](3-clorofenil)etanoico (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-A1 y 5-bromo-2-hidrazinilpiridina)



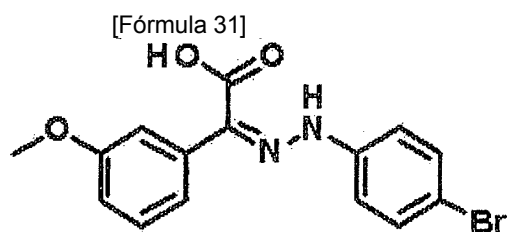
MS (ESI pos.) m/z: 354, 356 ($[M + H]^+$).

Ejemplo de Referencia P-C₅: Ácido 2-[2-(6-cloropiridin-3-il)hidraziniliden](3-clorofenil)etanoico (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-A1 y el Ejemplo de Referencia P-B1)

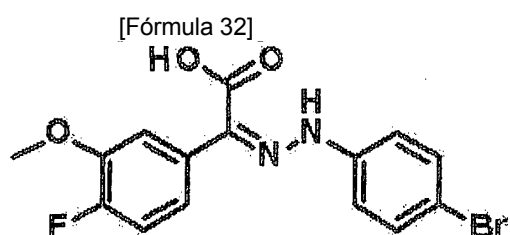


MS (ESI pos.) m/z: 310 ($[M + H]^+$).

5 Ejemplo de Referencia P-C₆: Ácido 2-[2-(4-bromofenil)hidraziniliden](3-metoxifenil)etanoico (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-A3 e hidrocloreto de (4-bromofenil)hidrazina)

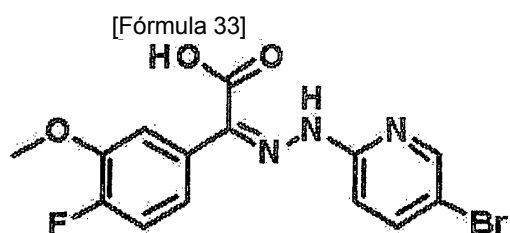


10 Ejemplo de Referencia P-C₇: Ácido 2-[2-(4-bromofenil)hidraziniliden](4-fluoro-3-metoxifenil)etanoico (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-A4 e hidrocloreto de (4-bromofenil)hidrazina)



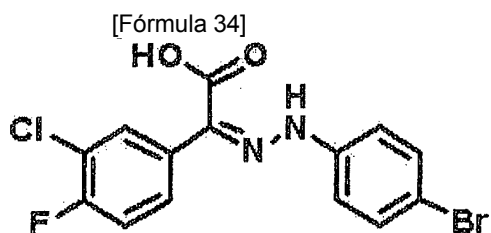
15 MS (ESI neg.) m/z: 365, 367 ($[M-H]^-$).

20 Ejemplo de Referencia P-C₈: Ácido 2-[2-(5-bromopiridin-2-il)hidraziniliden](4-fluoro-3-metoxifenil)etanoico (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-A4 y 5-bromo-2-hidrazinilpiridina)



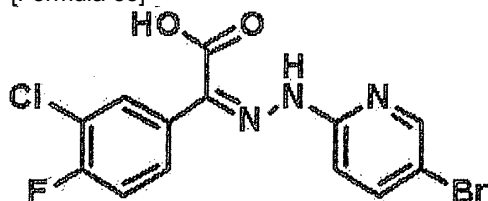
25 MS (ESI pos.) m/z: 368, 370 ($[M + H]^+$).

30 Ejemplo de Referencia P-C₉: Ácido 2-[2-(4-bromofenil)hidraziniliden](3-cloro-4-fluorofenil)etanoico (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-A2 e hidrocloreto de (4-bromofenil)hidrazina)



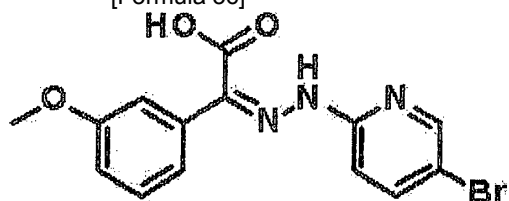
Ejemplo de Referencia P-C₁₀: Ácido 2-[2-(5-bromopiridin-2-il)hidraziniliden](3-cloro-4-fluorofenil)etanoico (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-A2 y 5-bromo-2-hidrazinilpiridina)

[Fórmula 35]



Ejemplo de Referencia P-C₁₁: Ácido 2-[2-(5-bromopiridin-2-il)hidraziniliden](3-metoxifenil)etanoico (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-A3 y 5-bromo-2-hidrazinilpiridina)

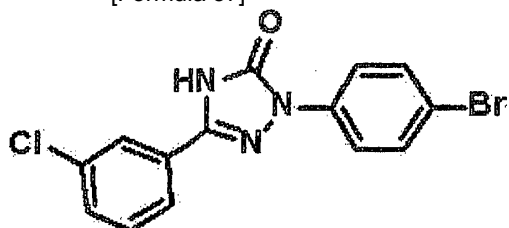
[Fórmula 36]



MS (ESI pos.) m/z: 350, 352 ([M + H]⁺).

15 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-D1: 2-(4-Bromofenil)-5-(3-clorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

[Fórmula 37]



20 Se añadió Et₃N (2,1 ml) a una suspensión del compuesto (5,14 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-C₁ en tolueno (100 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente para proporcionar una disolución. A esto se añadió DPPA (3,1 ml), y la mezcla se calentó gradualmente agitando, seguido de reflujo durante 8 horas. Después de enfriar, se añadió una disolución de KOH acuoso al 10% (120 ml) a la disolución de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante un momento. Se separó la capa orgánica, y se

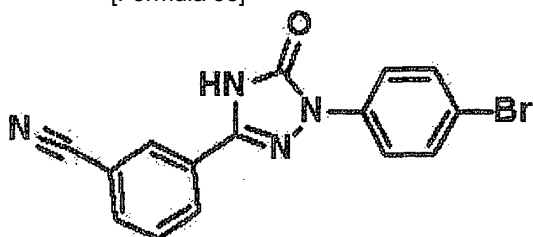
25 añadió ácido clorhídrico concentrado a la capa acuosa en un baño de hielo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (4,92 g, sólido incoloro).

MS (ESI neg.) m/z: 348, 350 ([M-H]⁻).

Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo de Referencia P-D1.

30 Ejemplo de Referencia P-D2: 3-[1-(4-Bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]benzonitrilo (Síntesis a partir de Ejemplo de Referencia P-C₂)

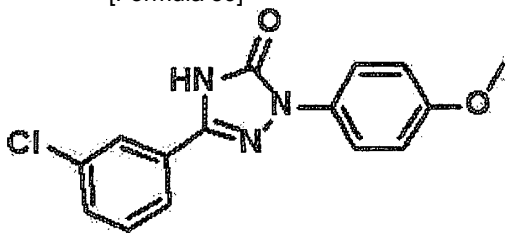
[Fórmula 38]



MS (ESI neg.) m/z: 339, 341 ([M-H]⁻).

Ejemplo de Referencia P-D3: 5-(3-Clorofenil)-2-(4-metoxifenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Síntesis a partir de Ejemplo de Referencia P-C₃)

[Fórmula 39]

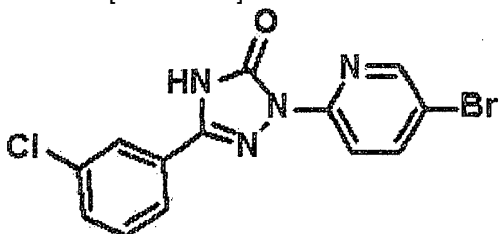


5

MS (ESI pos.) m/z: 324 ([M + Na]⁺).

10 Ejemplo de Referencia P-D4: 2-(5-Bromopiridin-2-il)-5-(3-clorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-C₄)

[Fórmula 40]

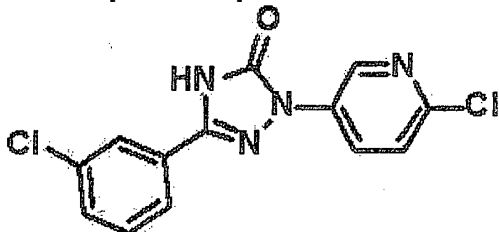


15 MS (ESI pos.) m/z: 351, 353 ([M + H]⁺).

Ejemplo de Referencia P-D5: 5-(3-Clorofenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-C₅)

20

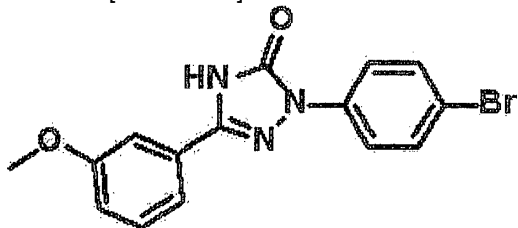
[Fórmula 41]



MS (ESI pos.) m/z: 307 ([M + H]⁺).

25 Ejemplo de Referencia P-D6: 2-(4-Bromofenil)-5-(3-metoxifenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-C₆)

[Fórmula 42]

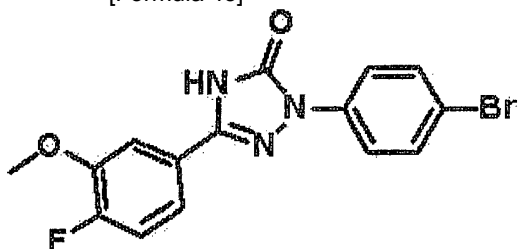


30

MS (ESI pos.) m/z: 346, 348 ([M + H]⁺).

Ejemplo de Referencia P-D7: 2-(4-Bromofenil)-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-C₇)

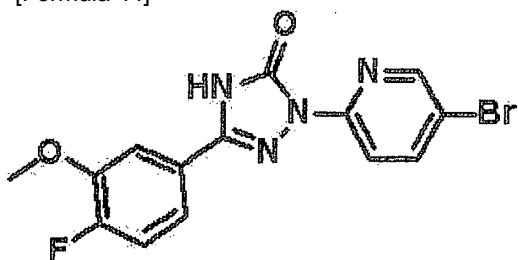
[Fórmula 43]



MS (ESI neg.) m/z: 362, 364 ([M-H]⁻).

- 5 Ejemplo de Referencia P-D8: 2-(5-Bromopiridin-2-il)-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-C₈)

[Fórmula 44]



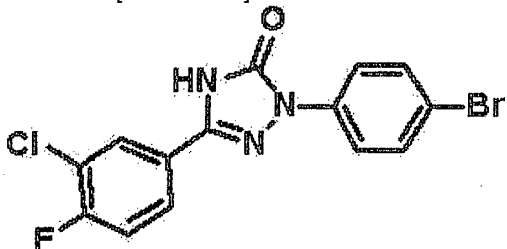
10

MS (ESI pos.) m/z: 365, 367 ([M + H]⁺).

Ejemplo de Referencia P-D9: 2-(4-Bromofenil)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-C₉)

15

[Fórmula 45]

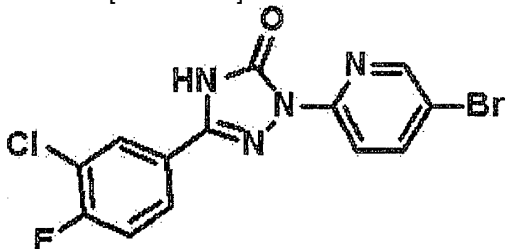


20

MS (ESI neg.) m/z: 366, 368 ([M-H]⁻).

Ejemplo de Referencia P-D10: 2-(5-Bromopiridin-2-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-C₁₀)

[Fórmula 46]

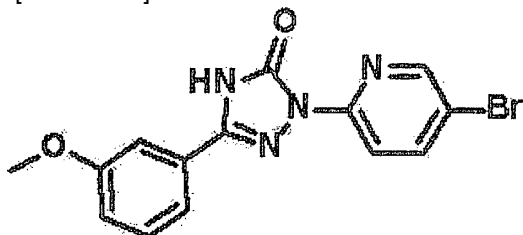


25

MS (ESI pos.) m/z: 369, 371 ([M + H]⁺).

- 30 Ejemplo de Referencia P-D11: 2-(5-Bromopiridin-2-il)-5-(3-metoxifenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-C₁₁)

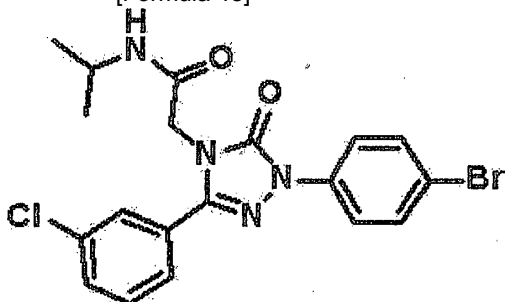
[Fórmula 47]



5 MS (ESI pos.) m/z: 347 ($[M + H]^+$).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-E1: 2-[1-(4-Bromofenil)-3-(3-clorofenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Fórmula 48]



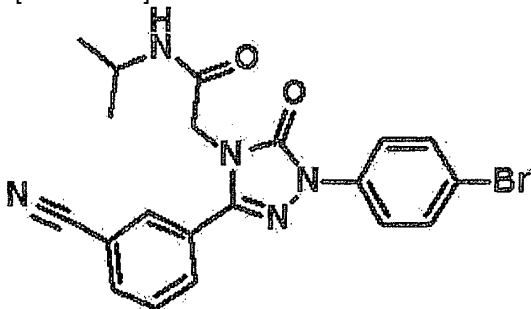
10 Se añadieron K_2CO_3 (3,87 g) y 2-bromo-N-(propan-2-il)acetamida (3,78 g) a una suspensión del compuesto (4,92 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-D1 en DMF (90 ml), seguido de agitación a una temperatura exterior de $90^\circ C$ durante 1,5 horas. Después de enfriar, se añadió a esto agua (200 ml). El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (5,40 g, sólido incoloro).

15 MS (ESI pos.) m/z: 449, 451 ($[M + H]^+$).

Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo de Referencia P-E1.

20 Ejemplo de Referencia P-E2: 2-[1-(4-Bromofenil)-3-(3-cianofenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-D2 y 2-bromo-N-(propan-2-il)acetamida)

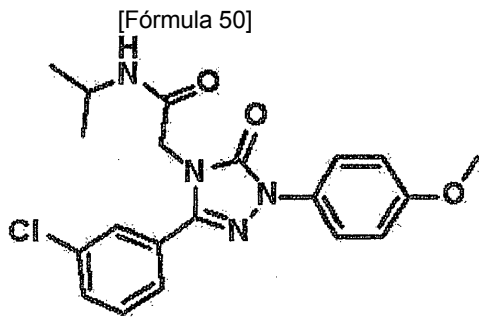
[Fórmula 49]



25 MS (ESI pos.) m/z: 462, 464 ($[M + Na]^+$).

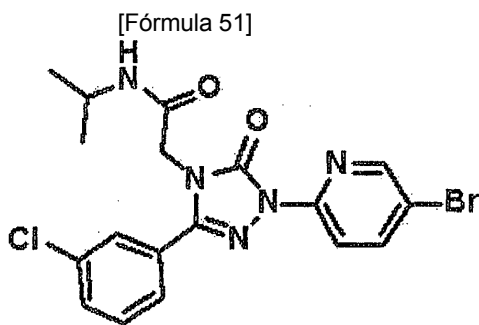
Ejemplo de Referencia P-E3: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-D3 y 2-bromo-N-(propan-2-il)acetamida)

30



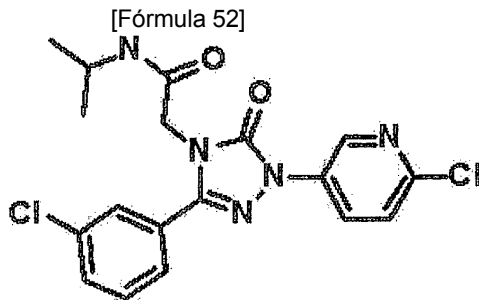
MS (ESI pos.) m/z: 401 ($[M + H]^+$).

5 Ejemplo de Referencia P-E4: 2-[1-(5-Bromopiridin-2-il)-3-(3-clorofenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-D4 y 2-bromo-N-(propan-2-il)acetamida)



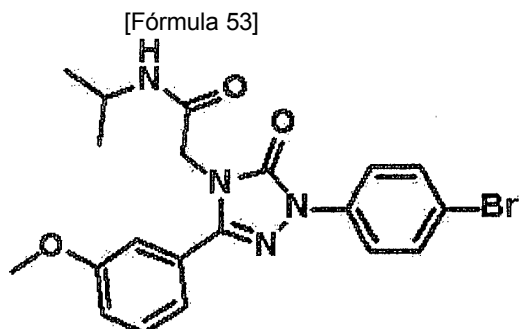
MS (ESI pos.) m/z: 450, 452 ($[M + H]^+$).

10 Ejemplo de Referencia P-E5: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-(6-cloropiridin-3-il)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-D5 y 2-bromo-N-(propan-2-il)acetamida)



MS (ESI pos.) m/z: 406 ($[M + H]^+$).

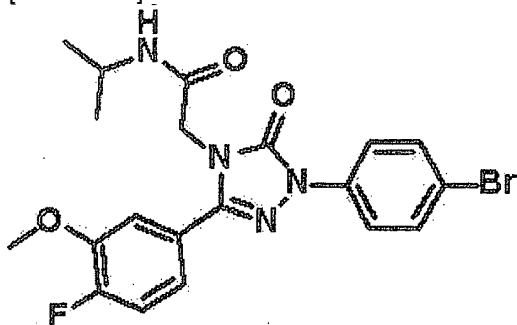
15 Ejemplo de Referencia P-E6: 2-[1-(4-Bromofenil)-3-(3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-D6 y 2-bromo-N-(propan-2-il)acetamida)



MS (ESI pos.) m/z: 445, 447 ($[M + H]^+$).

Ejemplo de Referencia P-E7: 2-[1-(4-Bromofenil)-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-D7 y 2-bromo-N-(propan-2-il)acetamida)

[Fórmula 54]



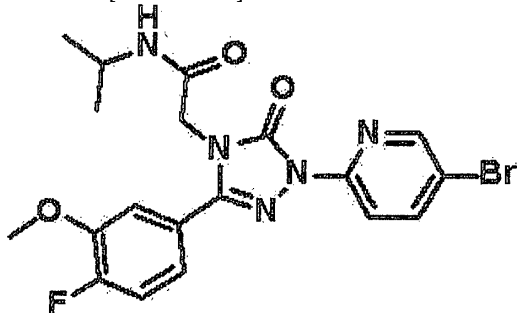
5

MS (ESI pos.) m/z: 463, 465 ($[M + H]^+$).

Ejemplo de Referencia P-E8: 2-[1-(5-Bromopiridin-2-il)-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-D8 y 2-bromo-N-(propan-2-il)acetamida)

10

[Fórmula 55]



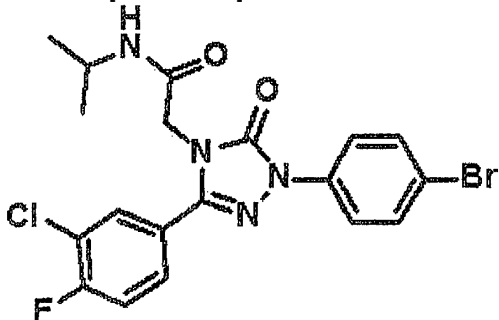
15

MS (ESI pos.) m/z: 464, 466 ($[M + H]^+$).

Ejemplo de Referencia P-E9: 2-[1-(4-Bromofenil)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-D9 y 2-bromo-N-(propan-2-il)acetamida)

20

[Fórmula 56]

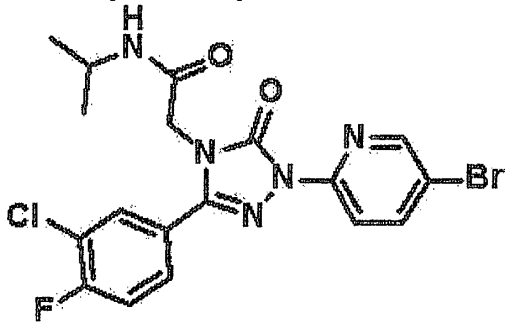


MS (ESI pos.) m/z: 467, 469 ($[M + H]^+$).

Ejemplo de Referencia P-E10: 2-[1-(5-Bromopiridin-2-il)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-D10 y 2-bromo-N-(propan-2-il)acetamida)

25

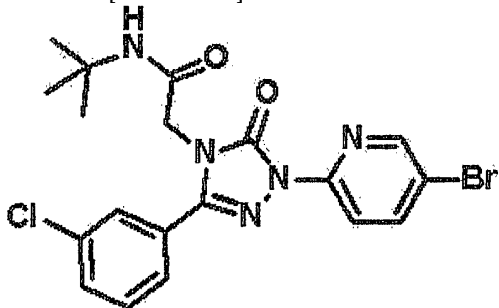
[Fórmula 57]



MS (ESI pos.) m/z: 468, 470 ($[M + H]^+$).

5 Ejemplo de Referencia P-E11: 2-[1-(5-Bromopiridin-2-il)-3-(3-clorofenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-terc-butilacetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-D4 y 2-bromo-N-terc-butilacetamida)

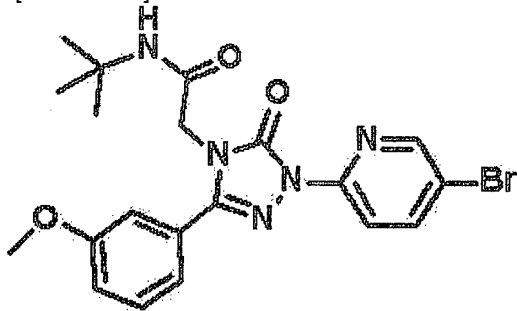
[Fórmula 58]



MS (ESI pos.) m/z: 464, 466 ($[M + H]^+$).

10 Ejemplo de Referencia P-E12: 2-[1-(5-Bromopiridin-2-il)-3-(3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-terc-butilacetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-D11 y 2-bromo-N-terc-butilacetamida)

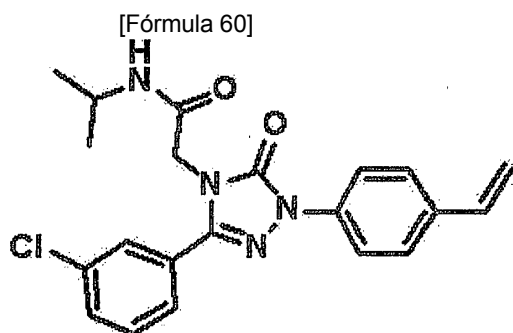
[Fórmula 59]



MS (ESI pos.) m/z: 460, 462 ($[M + H]^+$).

15 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-F1: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-(4-etenilfenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

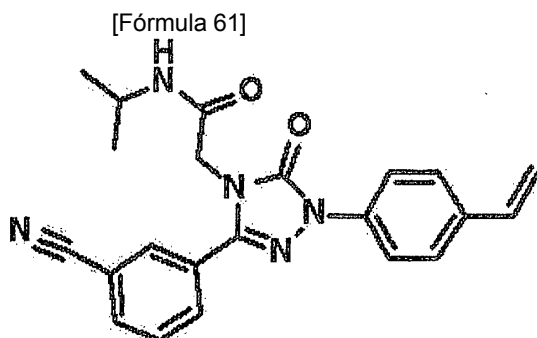
25



- 5 Una mezcla del compuesto (500 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-E1, tributil (vinil) estaño (0,25 ml), Pd (PPh₃)₄ (128 mg), y tolueno (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura exterior de 100°C durante 5 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Cartucho SNAP KP-NH: 28 g, fase móvil: n-hexano/CHCl₃= 75/25 a 0/100 (v/v)). El producto bruto resultante se lavó con una mezcla disolvente de EtOAc y n-hexano (EtOAc/n-hexano = 1/6 (v/v)) agitando para producir el compuesto del título (222 mg; sólido incoloro).
- 10 MS (ESI pos.) m/z: 397 ([M + H]⁺).

Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo de Referencia P-F1.

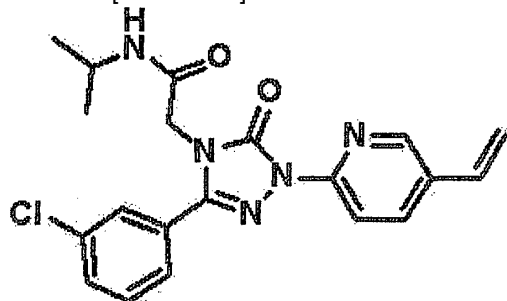
- 15 Ejemplo de Referencia P-F2: 2-[3-(3-Cianofenil)-1-(4-etenilfenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-E2)



- 20 MS (ESI pos.) m/z: 388 ([M + H]⁺).

Ejemplo de Referencia P-F3: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-(5-etenilpiridin-2-il)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-E4)

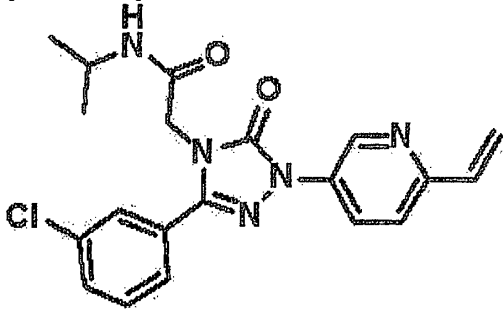
- 25 [Fórmula 62]



MS (ESI pos.) m/z: 398 ([M + H]⁺).

- 30 Ejemplo de Referencia P-F4: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-(6-etenilpiridin-3-il)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-E5)

[Fórmula 63]

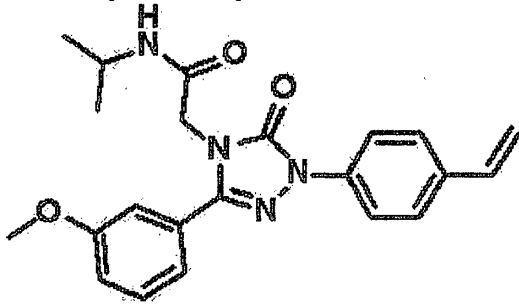


MS (ESI pos.) m/z: 398 ([M + H]⁺).

5

Ejemplo de Referencia P-F5: 2-[1-(4-Etenilfenil)-3-(3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-E6)

[Fórmula 64]

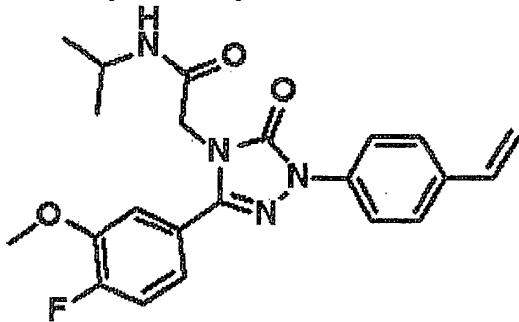


10

MS (ESI pos.) m/z: 393 ([M + H]⁺).

15 Ejemplo de Referencia P-F6: 2-[1-(4-Etenilfenil)-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-E7)

[Fórmula 65]



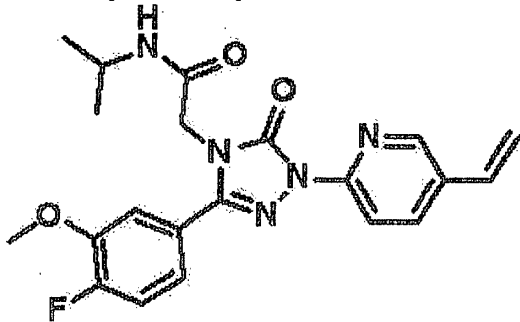
20

MS (ESI pos.) m/z: 411 ([M + H]⁺).

25 Ejemplo de Referencia P-F7: 2-[1-(5-Etenilpiridin-2-il)-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-E8)

25

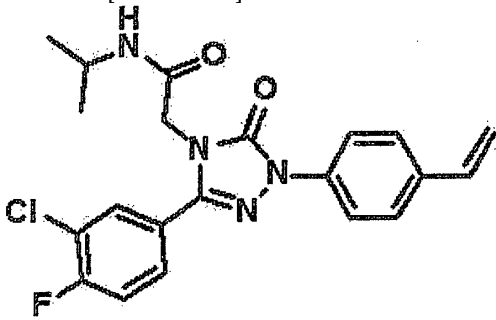
[Fórmula 66]



5 MS (ESI pos.) m/z: 412 ([M + H]⁺).

Ejemplo de Referencia P-F8: 2-[3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(4-etenilfenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-E9)

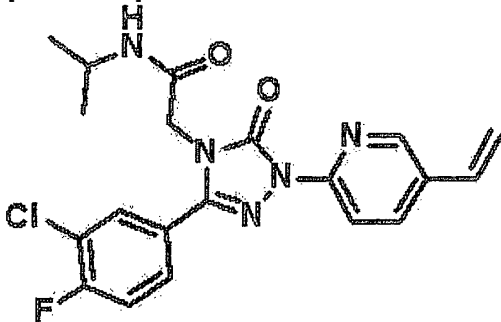
[Fórmula 67]



10 MS (ESI pos.) m/z: 415 ([M + H]⁺).

15 Ejemplo de Referencia P-F9: 2-[3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(5-etenilpiridin-2-il)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-E10)

[Fórmula 68]

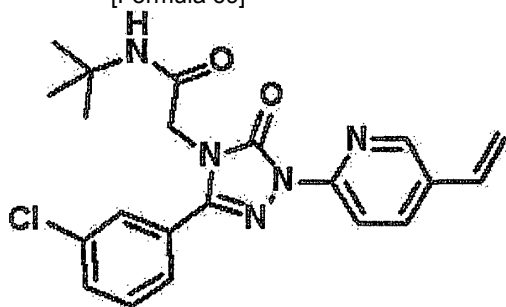


20 MS (ESI pos.) m/z: 416 ([M + H]⁺).

Ejemplo de Referencia P-F10: N-Terc-Butil-2-[3-(3-clorofenil)-1-(5-etenilpiridin-2-il)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-E11)

25

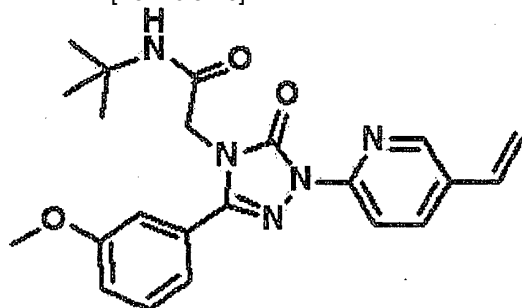
[Fórmula 69]



5 MS (ESI pos.) m/z: 412 ([M + H]⁺).

Ejemplo de Referencia P-F11: N-Terc-Butil-2-[1-(5-etenilpiridin-2-il)-3-(3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-E12)

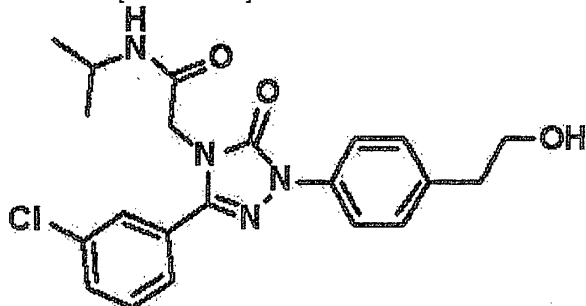
[Fórmula 70]



10 MS (ESI pos.) m/z: 408 ([M + H]⁺).

15 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-G1: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-[4-(2-hidroxietyl)fenil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Fórmula 71]

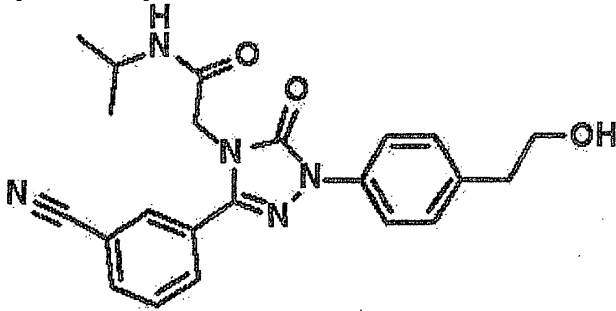


20 Una disolución de 1,09 mol/L de BH₃·THF en THF (0,77 ml) se añadió gota a gota a una disolución del compuesto (222 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-F1 en THF (6,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo, seguido de agitación durante 1 hora. Con posterioridad, se añadieron a esto agua (9 ml) y NaBO₃·4H₂O (387 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo, seguido de extracción con CHCl₃. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla disolvente de EtOAc y n-hexano (EtOAc/n-hexano = 1/4 (v/v)) agitando para producir el compuesto del título (170 mg, sólido incoloro).
 25 MS (ESI pos.) m/z: 415 ([M + H]⁺).

30 Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo de Referencia P-G1.

Ejemplo de Referencia P-G2: 2-[3-(3-Cianofenil)-1-[4-(2-hidroxietyl)fenil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-F2)

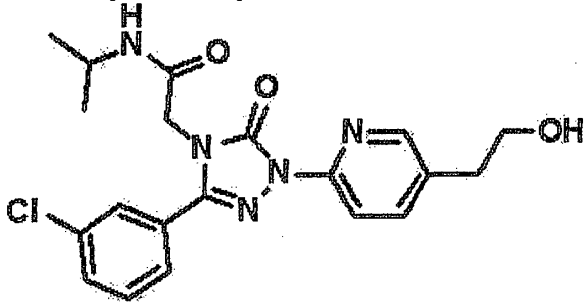
[Fórmula 72]



MS (ESI pos.) m/z: 428 ([M + Na]⁺).

- 5 Ejemplo de Referencia P-G3: 2-{3-(3-Clorofenil)-1-[5-(2-hidroxietyl)piridin-2-il]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-F3)

[Fórmula 73]

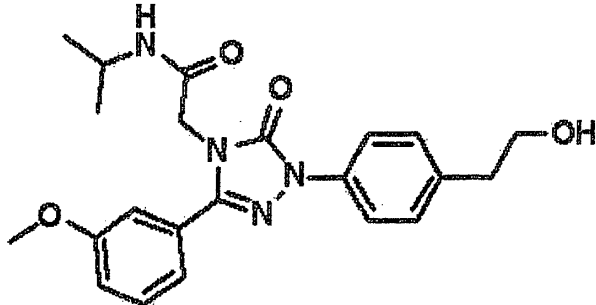


10 MS (ESI pos.) m/z: 416 ([M + H]⁺).

- Ejemplo de Referencia P-G4: 2-{1-[4-(2-Hidroxietyl)fenil]-3-(3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-F5)

15

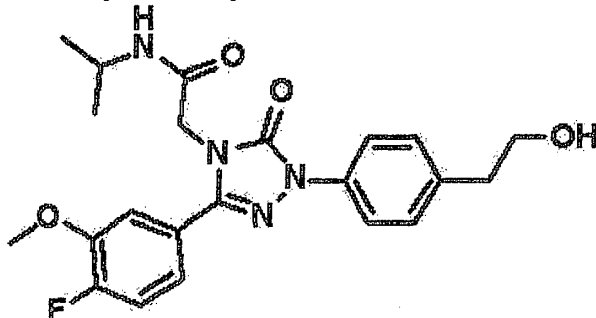
[Fórmula 74]



MS (ESI pos.) m/z: 411 ([M + H]⁺).

- 20 Ejemplo de Referencia P-G5: 2-{3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-[4-(2-hidroxietyl)fenil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-F6)

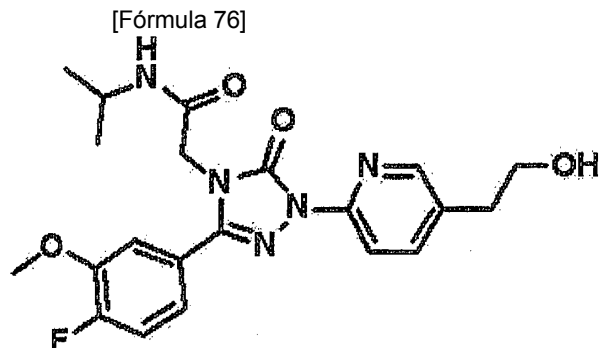
[Fórmula 75]



MS (ESI pos.) m/z: 429 ([M + H]⁺).

Ejemplo de Referencia P-G6: 2-{3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-[5-(2-hidroxiethyl)piridin-2-il]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-F7)

5

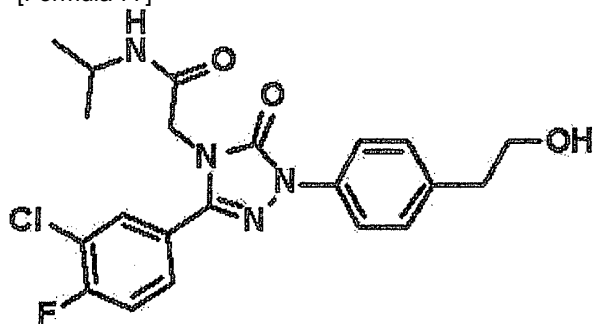


MS (ESI pos.) m/z: 430 ([M + H]⁺).

10

Ejemplo de Referencia P-G7: 2-{3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-[4-(2-hidroxiethyl)fenil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-F8)

[Fórmula 77]



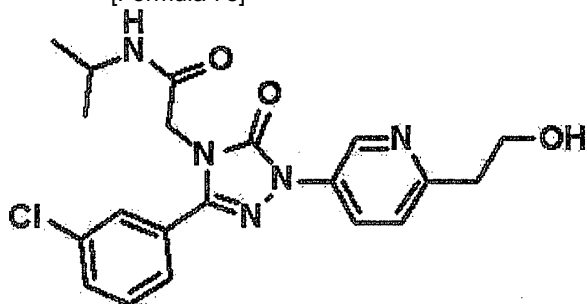
15

MS (ESI pos.) m/z: 433 ([M + H]⁺).

20

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-H1: 2-{3-(3-Clorofenil)-1-[6-(2-hidroxiethyl)piridin-3-il]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}-N-(propan-2-il)acetamida

[Fórmula 78]



25

Una disolución de 0,5 mol/L de 9-BBN en THF (0,25 ml) se añadió a una disolución del compuesto (50 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-F4 en THF (1,5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a esto una disolución de 0,5 mol/L 9-BBN en THF (0,5 ml) en un baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Además, se añadió una disolución de 0,5 mol/L de 9-BBN en THF (0,5 ml) en un baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a esto una disolución acuosa 2 M de NaOH (1,0 ml) y una disolución de peróxido de hidrógeno (1,0 ml) en un baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Con posterioridad, se añadieron a esto 80 mg de Na₂SO₃, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo, seguido de extracción

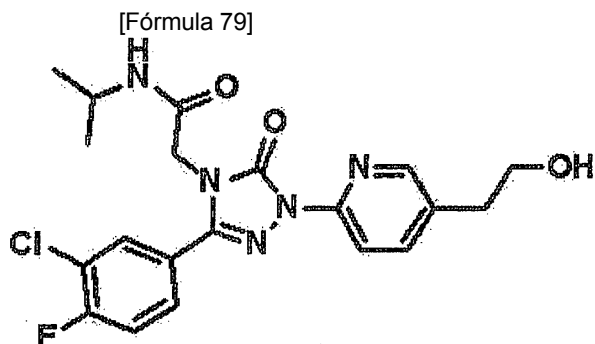
30

con CHCl_3 . La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Cartucho SNAP HP-Sil: 10 g, fase móvil: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99/1$ a $90/10$ (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (15,2 mg, polvo de color amarillo claro).

5 MS (ESI pos.) m/z: 416 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

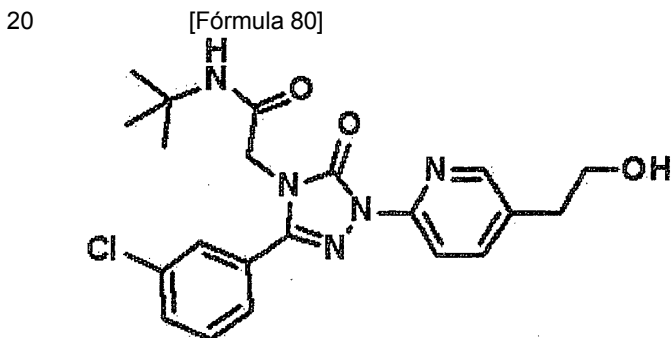
Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo de Referencia P-H1.

10 Ejemplo de Referencia P-H2: 2-{3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-[5-(2-hidroxietil)piridin-2-il]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-F9)



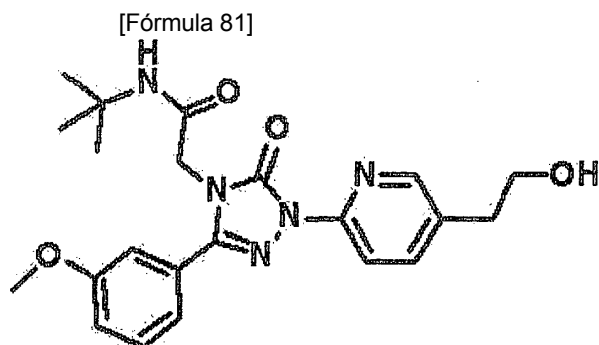
15 MS (ESI pos.) m/z: 434 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Ejemplo de Referencia P-H3: N-Terc-Butil-2-{3-(3-clorofenil)-1-[5-(2-hidroxietil)piridin-2-il]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-F10)



MS (ESI pos.) m/z: 430 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

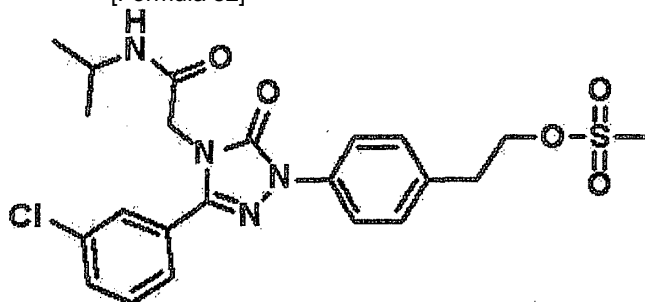
25 Ejemplo de Referencia P-H4: N-Terc-Butil-2-{1-[5-(2-hidroxietil)piridin-2-il]-3-(3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-F11)



30 MS (ESI pos.) m/z: 426 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-11: Metanosulfonato de 2-(4-{3-(3-clorofenil)-5-oxo-4-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}fenil)etilo

[Fórmula 82]



5

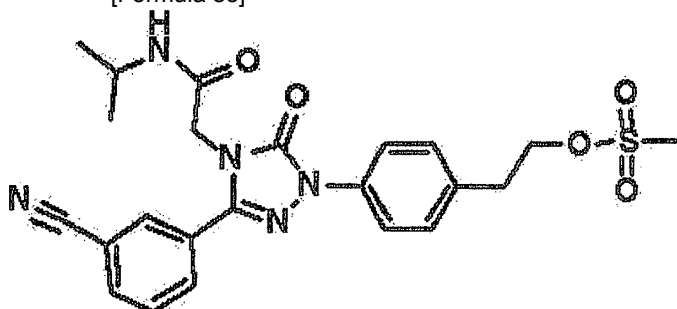
Se añadieron Et_3N (0,09 mL) y MsCl (0,04 ml) a una suspensión del compuesto (170 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-G1 en CHCl_3 (5,0 ml) en un baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la disolución de reacción en un baño de hielo, seguido de extracción con CHCl_3 . La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Cartucho SNAP HP-Sil: 10 g, fase móvil: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99/1$ a $94/6$ (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, sólido incoloro). MS (ESI pos.) m/z: 493 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

15 Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo de Referencia P-11.

Ejemplo de Referencia P-12: Metanosulfonato de 2-(4-{3-(3-cianofenil)-5-oxo-4-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}fenil)etilo (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-G2)

20

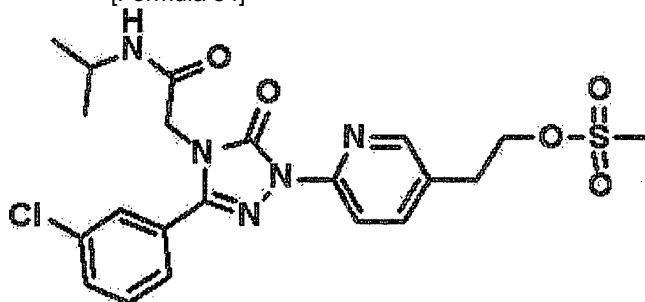
[Fórmula 83]



MS (ESI pos.) m/z: 506 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

25 Ejemplo de Referencia P-13: Metanosulfonato de 2-(6-{3-(3-clorofenil)-5-oxo-4-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}piridin-3-il)etilo (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-G3)

[Fórmula 84]

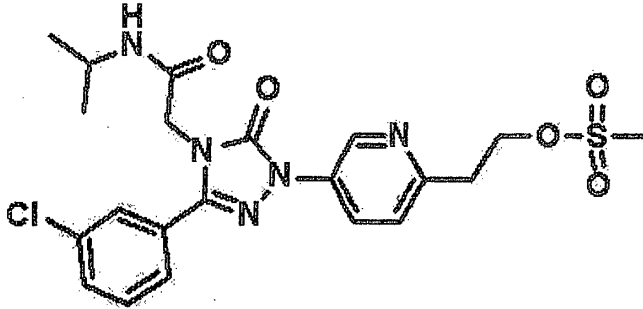


30

MS (ESI pos.) m/z: 494 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Ejemplo de Referencia P-14: Metanosulfonato de 2-(5-{3-(3-clorofenil)-5-oxo-4-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}piridin-2-il)etilo (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-H1)

[Fórmula 85]

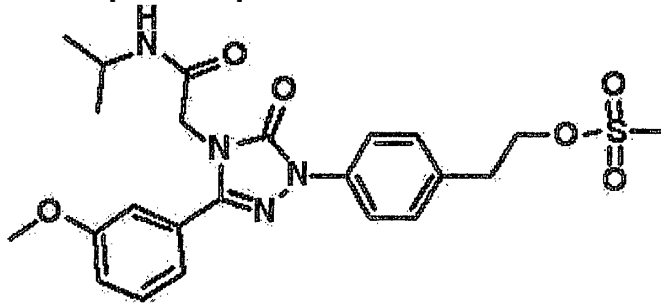


5 MS (ESI pos.) m/z: 494 ([M + H]⁺).

Ejemplo de Referencia P-15: Metanosulfonato de 2-(4-{3-(3-metoxifenil)-5-oxo-4-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}fenil)etil) (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-G4)

10

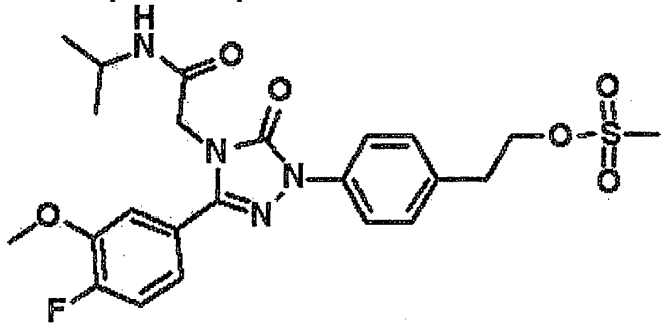
[Fórmula 86]



MS (ESI pos.) m/z: 489 ([M + H]⁺).

15 Ejemplo de Referencia P-16: Metanosulfonato de 2-(4-{3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-4-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}fenil)etil) (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-G5)

[Fórmula 87]



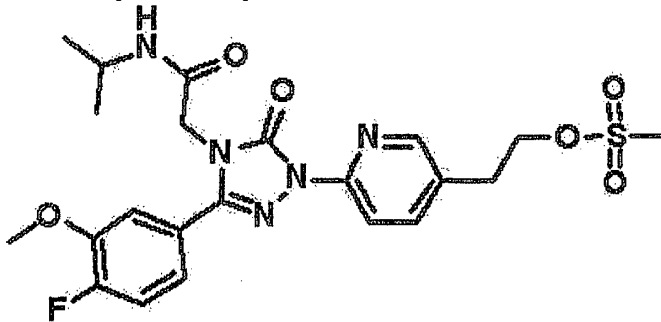
20

MS (ESI pos.) m/z: 507 ([M + H]⁺).

Ejemplo de Referencia P-17: Metanosulfonato de 2-(6-{3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-4-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}piridin-3-il)etil) (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-G6)

25

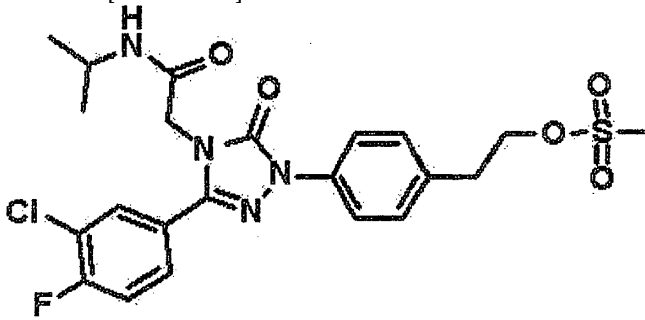
[Fórmula 88]



5 MS (ESI pos.) m/z: 508 ([M + H]⁺).

Ejemplo de Referencia P-18: Metanosulfonato de 2-(4-{3-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}fenil)etil) (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-G7)

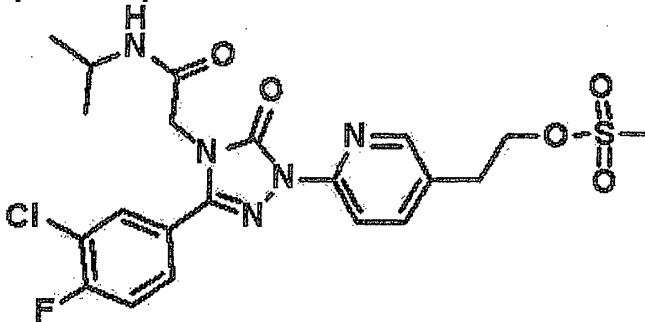
[Fórmula 89]



10 MS (ESI pos.) m/z: 511 ([M + H]⁺).

15 Ejemplo de Referencia P-19: Metanosulfonato de 2-(6-{3-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}piridin-3-il)etil) (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-H2)

[Fórmula 90]

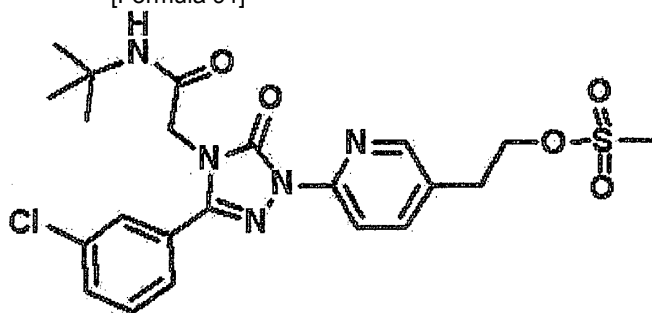


20 MS (ESI pos.) m/z: 512 ([M + H]⁺).

Ejemplo de Referencia P-110: Metanosulfonato de 2-(6-{4-[2-(Terc-Butilamino)-2-oxoetil]-3-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}piridin-3-il)etil) (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-H3)

25

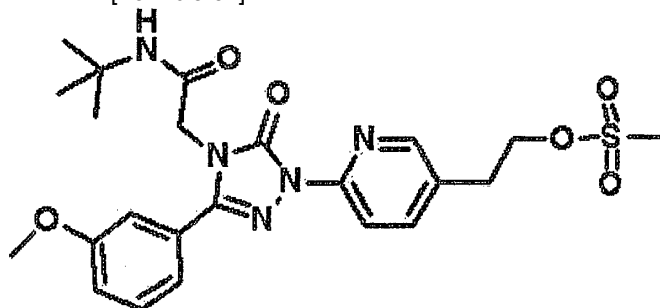
[Fórmula 91]



5 MS (ESI pos.) m/z: 508 ([M + H]⁺).

Ejemplo de Referencia P-I11: Metanosulfonato de 2-(6-[4-[2-(Terc-Butilamino)-2-oxoetil]-3-(3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]piridin-3-il)etil) (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-H4)

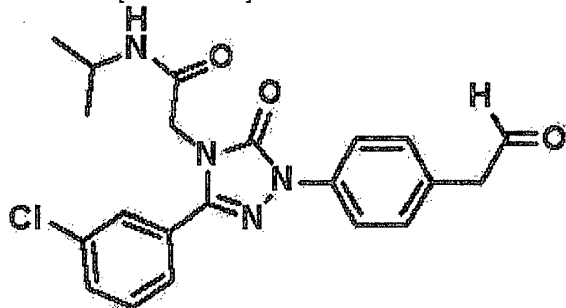
[Fórmula 92]



10 MS (ESI pos.) m/z: 504 ([M + H]⁺).

15 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-J1: 2-[3-(3-Clorofenil)-5-oxo-1-[4-(2-oxoetil)fenil]-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

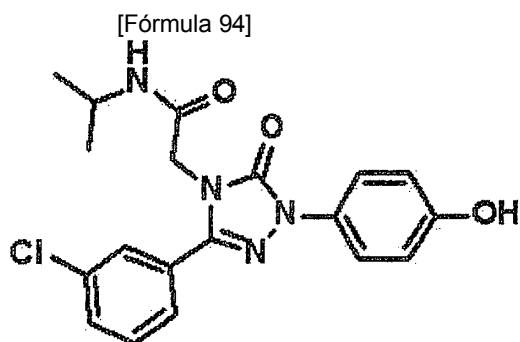
[Fórmula 93]



20 El compuesto (300 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-G1 se añadió a una disolución de IBX (243 mg) en DMSO (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y a esto se añadió una disolución saturada de NaHCO₃, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y después se secó sobre Na₂SO₄. El desecante se eliminó mediante filtración. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (360 mg, sólido incoloro).

25 MS (ESI pos.) m/z: 413 ([M + H]⁺).

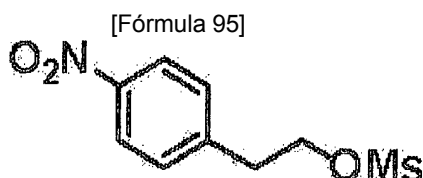
30 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-K1: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida



5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió gradualmente una disolución de 1 mol/L de BBr_3 en n-hexano (1,8 ml) a una suspensión del compuesto (286 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-E3 en CHCl_3 en un baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gradualmente a esto una solución acuosa saturada de NaHCO_3 en un baño de hielo-sal. Se añadió a la mezcla IPE (que contenía EtOAc al 10%), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (254 mg, sólido incoloro).

10 MS (ESI pos.) m/z: 409 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

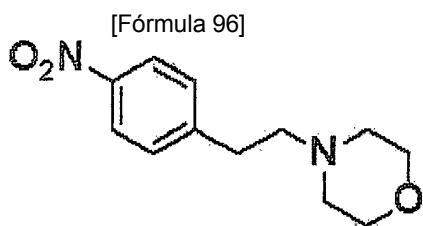
Síntesis del Ejemplo de Referencia P-L1: Metanosulfonato de 2-(4-nitrofenil)etilo



15 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota MsCl (13,9 ml) a una suspensión de 2-(4-nitrofenil) etanol (25,0 g) y Et_3N (31,3 ml) en CHCl_3 (incluyendo amileno, 625 ml) durante 10 minutos enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a la disolución de reacción una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , y la capa acuosa se extrajo con CHCl_3 . La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , y a continuación el desecante se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (41,8 g, sólido de color amarillo claro).

20 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 2,95 (3H, s), 3,18 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,47 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,39-7,45 (2H, m), 8,17-8,23 (2H, m).

25 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-L2: 4-[2-(4-Nitrofenil)etil]morfolina

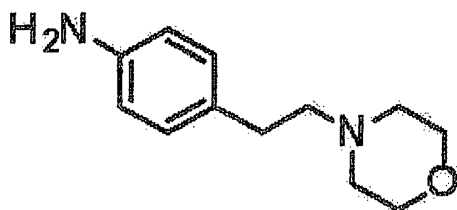


30 Una suspensión del compuesto (41,8 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-L1, morfolina (24,8 g), yoduro de potasio (23,6 g), y N,N-diisopropiletilamina (36,8 g) en MeCN (712 ml) se calentó agitando bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 3,5 horas y después a 100°C durante 6 horas. Después de enfriar, se añadieron EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 y el desecante se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Chromatorex NH, fase móvil: EtOAc/n-hexano = 1/9 a 1/1 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (30,9 g, compuesto oleoso de color naranja).

35 MS (ESI pos.) m/z: 237 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

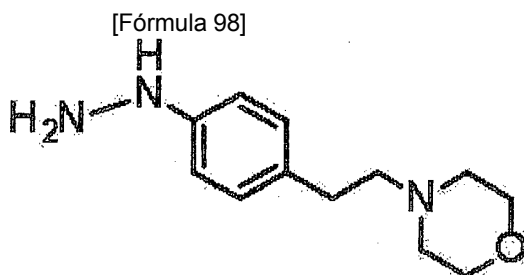
40 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-L3: 4-[2-(Morfolin-4-il)etil]anilina

[Fórmula 97]



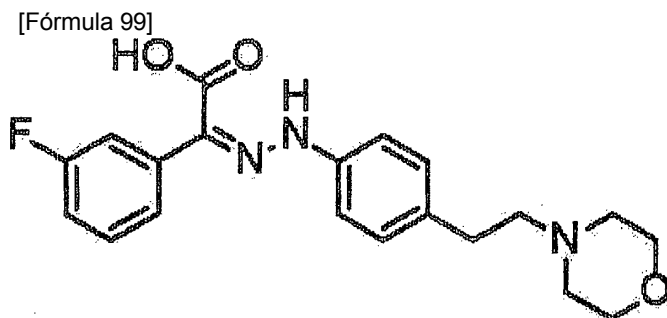
Una disolución del compuesto (30,0 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-L2 y cloruro de estaño (96,3 g) en ácido clorhídrico (100 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, la disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esto se añadió CHCl_3 , y la mezcla se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La disolución se filtró a través de Celite (marca registrada). El producto filtrado se separó en dos capas, y la capa acuosa se extrajo con CHCl_3 . La materia insoluble separada mediante filtración en Celite (marca registrada) se agitó en una mezcla de las capas acuosas obtenidas mediante la separación y una capa orgánica a temperatura ambiente durante 4 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se separó en dos capas. La capa acuosa se extrajo con CHCl_3 , y la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 . El desecante se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en IPE (100 ml) mediante calentamiento agitando. La disolución se enfrió a temperatura ambiente agitando, seguido de agitación enfriando con hielo durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió mediante filtración (se lavó con IPE) para proporcionar el compuesto del título (24,6 g, sólido de color naranja).
MS (ESI pos.) m/z: 207 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-L4: 4-[2-(4-Hidrazinilfenil)etil]morfolina



Una disolución acuosa de nitrito de sodio (7,53 g) (disuelto en 105 ml de agua) se añadió gota a gota a una disolución del compuesto (15,0 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-L3 en ácido clorhídrico (150 ml) durante 30 minutos bajo refrigeración con hielo seco-acetona (-20 a 40°C), seguido de agitación en las mismas condiciones durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante aproximadamente 17 horas. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de estaño (55,1 g) en ácido clorhídrico (105 ml) a lo largo de 15 minutos bajo refrigeración con hielo seco-acetona (-20 a 40°C), seguido de agitación a aproximadamente 0°C durante 2 horas. Se añadió cloroformo a la disolución de reacción, y la mezcla se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , seguido de la separación en dos capas. La capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y el desecante se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 60, fase móvil: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 99/1/0,1$ a $95/5/0,5$ (v/v/v)) para proporcionar el compuesto del título (3,88 g, compuesto oleoso de color naranja).
MS (ESI pos.) m/z: 222 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-M1: Ácido 2-(3-fluorofenil)(2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}hidrazinilideno)etanoico



Una disolución de 2 mol/L de HCl en IPA (0.669 ml) se añadió a una suspensión del compuesto (150 mg) preparado

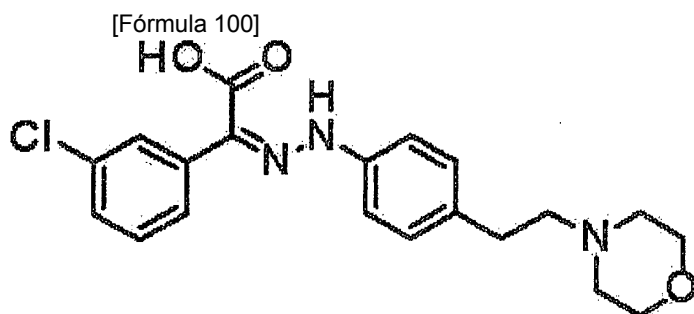
en el Ejemplo de Referencia P-A6 y el compuesto (197 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-L4 en EtOH (3,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (453 mg, sólido de color pardo)
MS (ESI pos.) m/z: 372 ([M + H]⁺).

5

Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo de Referencia P-M1.

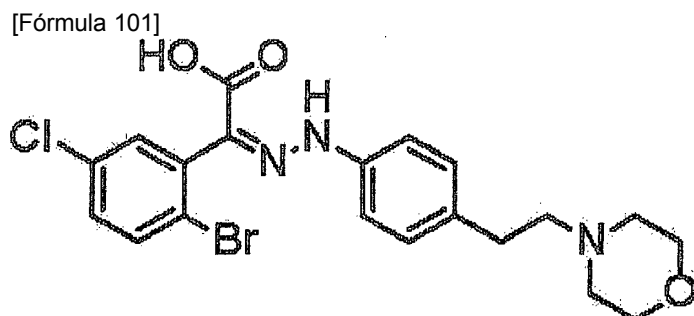
Ejemplo de Referencia P-M2: Ácido 2-(3-clorofenil)(2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}hidraziniliden)etanoico (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-A1 y el Ejemplo de Referencia P-L4)

10



MS (ESI pos.) m/z: 388 ([M + H]⁺).

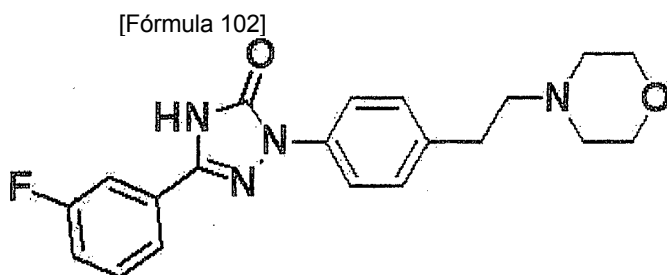
15 Ejemplo de Referencia P-M3: Ácido 2-(2-bromo-5-clorofenil)(2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}hidraziniliden)etanoico (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-A7 y Ejemplo de Referencia P-L4)



20 MS (ESI pos.) m/z: 467 ([M + H]⁺).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-N1: 5-(3-fluorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

25



Una disolución del compuesto (453 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-M1, Et₃N (0,261 ml), y DPPA (0,211 ml) en tolueno (8,9 ml) se calentó a 100°C agitando durante 3 horas. Después de enfriar, la disolución se separó entre CHCl₃ y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con CHCl₃. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄. El desecante se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil: 50 g, fase móvil: CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 99/1/0,1 a 95/5/0,5 (v/v/v)) para proporcionar el compuesto del título (209 mg, sólido de color naranja).

30

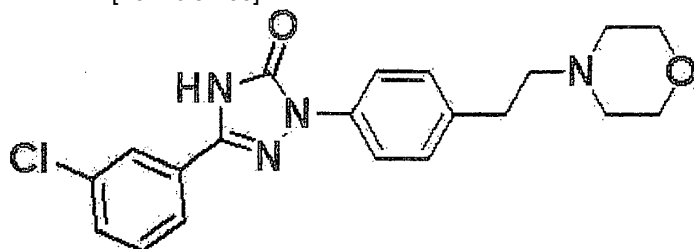
35 MS (ESI pos.) m/z: 369 ([M + H]⁺).

Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo de Referencia P-N1.

Ejemplo de Referencia P-N2: 5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

(Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-M2)

[Fórmula 103]

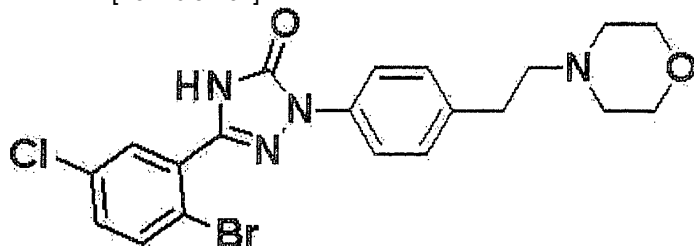


5 MS (ESI pos.) m/z: 385 ($[M + H]^+$).

P-N3: 5-(2-Bromo-5-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-M3)

10

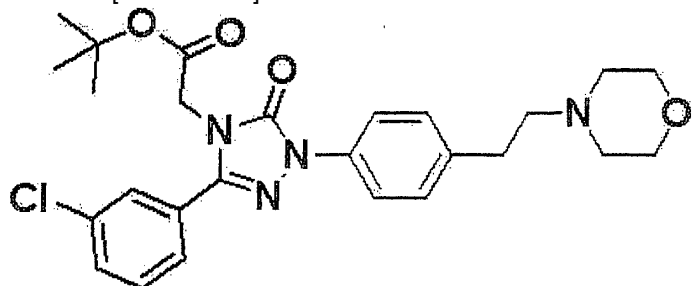
[Fórmula 104]



MS (ESI pos.) m/z: 463, 465 ($[M + H]^+$).

15 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-O1: [3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetato de terc-butilo

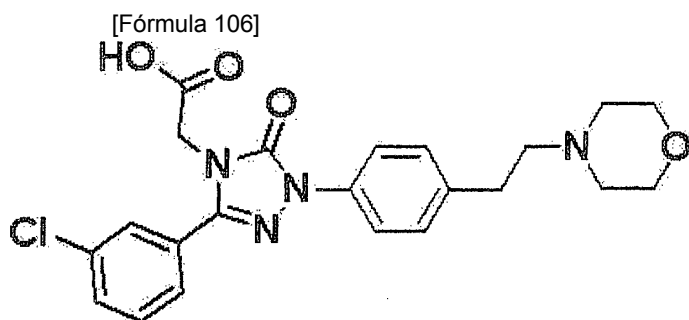
[Fórmula 105]



20 Se añadieron K_2CO_3 (405 mg) y bromoacetato de terc-butilo (0,258 ml) a una suspensión del compuesto (564 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-N2 en DMF (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución de reacción se separó entre agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El desecante se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil: 50 g, fase móvil: $CHCl_3/MeOH = 100/0$ a $96/4$ (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (550 mg, aceite de color pardo claro).

25 MS (ESI pos.) m/z: 499 ($[M + H]^+$).

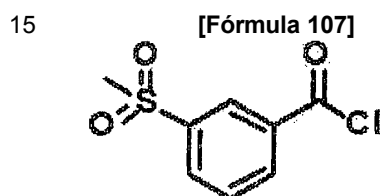
30 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-P1: Ácido [3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acético



5 Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una disolución del compuesto (440 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-O1 en cloroformo (15 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Después del enfriamiento con hielo, el pH de la disolución de reacción se ajustó a aproximadamente 7 con una disolución acuosa de NaOH. La disolución se separó entre cloroformo (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). La capa acuosa se extrajo con cloroformo (20 ml) cuatro veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. El desecante se eliminó mediante filtración, y las aguas madre se concentraron. Se añadió cloroformo al residuo, y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (321 mg, sólido incoloro).

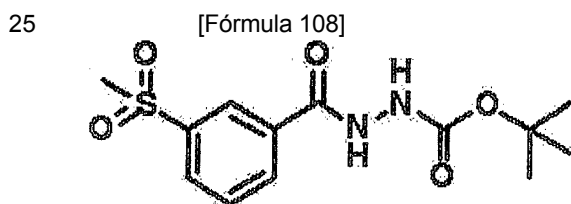
10 MS (ESI pos.) m/z: 443 ([M + H]⁺).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q1a: Cloruro de 3-(metilsulfonyl)benzoilo



20 Se añadieron DMF (0,4 ml) y cloruro de oxalilo (1,90 g) a una disolución de ácido 3-(metilsulfonyl)benzoico (2,00 g) en CHCl₃ (incluyendo amileno, 40 ml) en un flujo de gas nitrógeno enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se utilizó en la reacción posterior.

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q1b 2-[3-(metilsulfonyl)benzoil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

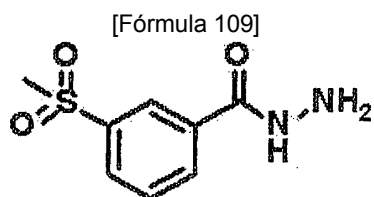


30 Una disolución del compuesto (9,99 mmol) preparado en el Ejemplo de Referencia P-Q1a en CHCl₃(10 ml) se añadió gota a gota a una disolución de carbazato de terc-butilo (1,58 g) y trietilamina (2,09 ml) en CHCl₃ (incluyendo amileno, 40 ml) durante 5 minutos en un flujo de gas de nitrógeno enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la disolución de reacción una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración para producir un sólido incoloro (2,00 g). El producto filtrado se separó en dos capas, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,53 g, sólido incoloro).

35 MS (ESI pos.) m/z: 337 ([M + Na]⁺).

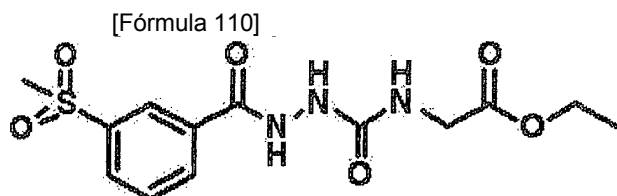
Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q1c: 3-(Metilsulfonyl)benzohidrazida

40



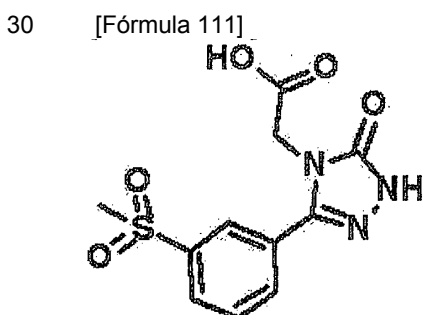
5 Una disolución de ácido clorhídrico 4 mol/L en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió a una disolución del compuesto (1,95 g + 2,50 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-Q1b en 1,4-dioxano (50 ml) en un flujo de gas nitrógeno, seguido de calentamiento a 60°C agitando durante 4 horas. La disolución de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto. Se añadieron al producto bruto acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), y a esto se añadió sulfato de amonio hasta que se produjo la precipitación, seguido de la separación en dos capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 6). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y el desecante se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,56 g, sólido de color amarillo claro). MS (ESI pos.) m/z: 237 ([M + Na]⁺).

15 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q1d: N-({2-[3-(Metilsulfonyl)benzoil]hidrazinil}carbonil)glicinato de etilo



20 Una disolución de isocianatoacetato de etilo (0,83 ml) en THF (5 ml) se añadió gota a gota a una disolución del compuesto (1,52 g) preparado en el Ejemplo de Referencia Q1c en THF (20 ml) durante 2 minutos calentando a 50°C en un flujo de gas nitrógeno, seguido de agitación en las mismas condiciones durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP KP-NH: 55 g, fase móvil: CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 98/2/0,2 a 90/10/1 (v/v/v)) para proporcionar el compuesto del título (2,20 g, compuesto amorfo de color amarillo). MS (ESI pos.) m/z: 366 ([M + Na]⁺).

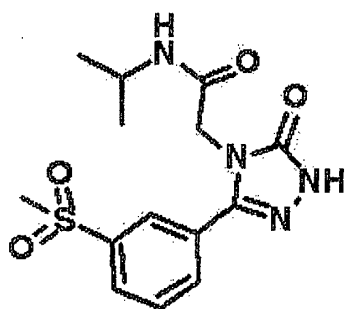
25 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q1e: Ácido {3-[3-(metilsulfonyl)fenil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}acético



35 El compuesto (1,52 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-Q1d se calentó en una disolución acuosa de 3 mol/L de hidróxido de sodio (16,3 ml) agitando a 120°C durante 2 horas y a continuación a 100°C durante 18,5 horas. El pH de la disolución de reacción se ajustó para que fuera menor de 1 con un ácido clorhídrico concentrado, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y el desecante se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,56 g, sólido de color amarillo claro). MS (ESI pos.) m/z: 320 ([M + Na]⁺).

40 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q1: 2-{3-[3-(Metilsulfonyl)fenil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}-N-(propan-2-il)acetamida

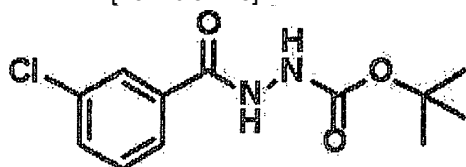
45 [Fórmula 112]



Se añadió EDC · HCl (1,18 g) a una disolución del compuesto (1,52 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-Q1e y HOBT · H₂O (1,17 g) en DMF (20 ml) en un flujo de gas nitrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esto se añadió isopropilamina (0,66 ml), seguido de agitación durante 1 hora. La disolución de reacción se separó entre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) y CHCl₃ (50 ml). La capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y el desecante se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil: 50 g, fase móvil: CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 99/1/0,1 a 92/8/0,8 (v/v/v)) para proporcionar el compuesto del título (580 mg, sólido incoloro). MS (ESI pos.) m/z: 361 ([M + Na]⁺).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q2a: 2-(3-Clorobenzoi)hidrazinocarboxilato de terc-butilo

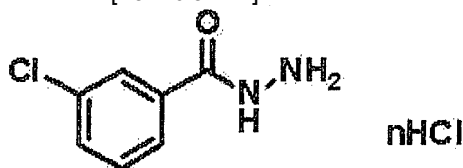
[Fórmula 113]



El compuesto del título (4,41 g, polvo incoloro) se sintetizó a partir de cloruro de 3-clorobenzoi (2 ml) y carbazato de terc-butilo (2,49 g), como en el Ejemplo de Referencia P-Q1b. MS (ESI neg.) m/z: 269 ([M-H]⁻).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q2b: Hidrocloruro de 3-clorobenzohidrazida

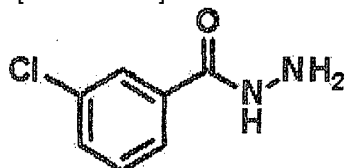
[Fórmula 114]



El compuesto del título (3,26 g, polvo incoloro) se sintetizó a partir del compuesto (4,41 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-Q2a, como en el Ejemplo de Referencia P-Q1c. MS (ESI pos.) m/z: 171 ([M + H]⁺).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q2b-f: 3-Clorobenzohidrazida

[Fórmula 115]

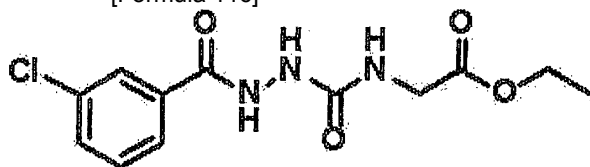


Una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 ml) se añadió a una suspensión del compuesto (2,73 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-Q2b en agua (20 ml) enfriando con hielo. A esto se añadió EtOAc (50 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante un momento. Se añadió EtOAc a la mezcla calentando hasta que se disolvió la suspensión. La disolución se separó en dos capas, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 6). La

capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y el desecante se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,18 g, polvo incoloro).
MS (ESI pos.) m/z: 171 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

5 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q2c: N- $\{[2-(3\text{-Clorobenzil})\text{hidrazinil}]\text{carbonil}\}$ glicinato de etilo

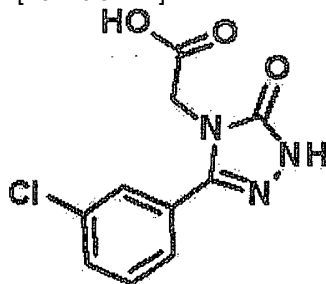
[Fórmula 116]



10 El compuesto del título (430 mg, polvo incoloro) se sintetizó a partir del compuesto (500 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-Q2b-f, como en el Ejemplo de Referencia P-Q1d.
MS (ESI pos.) m/z: 322 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

15 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q2d: Ácido $[3-(3\text{-clorofenil})\text{-}5\text{-oxo-}1,5\text{-dihidro-}4\text{H-}1,2,4\text{-triazol-}4\text{-il}]\text{acético}$

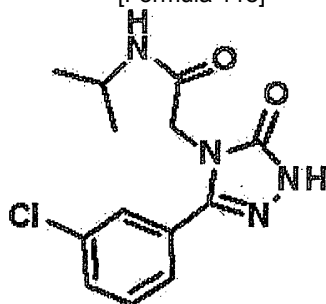
[Fórmula 117]



20 El compuesto del título (2,85 g, polvo incoloro) se sintetizó a partir del compuesto (3,89 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-Q2c, como en el Ejemplo de Referencia P-Q1e.
MS (ESI pos.) m/z: 254 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

25 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q2: 2- $[3-(3\text{-clorofenil})\text{-}5\text{-oxo-}1,5\text{-dihidro-}4\text{H-}1,2,4\text{-triazol-}4\text{-il}]\text{-N-(propan-2-il)acetamida}$

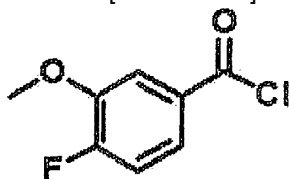
[Fórmula 118]



30 El compuesto del título (2,23 g, polvo incoloro) se sintetizó a partir del compuesto (2,84 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-Q2d, como en el Ejemplo de Referencia P-Q1.
MS (ESI pos.) m/z: 295 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

35 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q3a: Cloruro de 4-fluoro-3-metoxibenzoilo

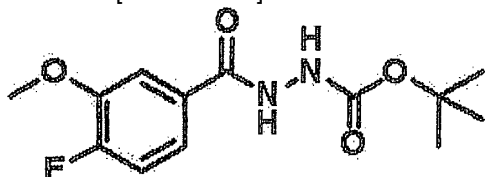
[Fórmula 119]



5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-fluoro-3-metoxibenzoico (5,00 g), como en el Ejemplo de Referencia P-Q1a. El producto en bruto se usó en la reacción posterior.

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q3b: 2-(4-Fluoro-3-metoxibenzoil)hidrazinocarboxilato de terc-butilo

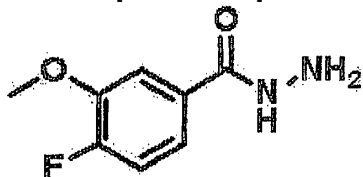
[Fórmula 120]



10 El compuesto del título (8,19 g, sólido incoloro) se preparó a partir el Ejemplo de Referencia P-Q3a, como en el Ejemplo de Referencia P-Q1b.
MS (ESI pos.) m/z: 307 ([M + Na]⁺).

15 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q3c: 4-fluoro-3-metoxibenzohidrazida

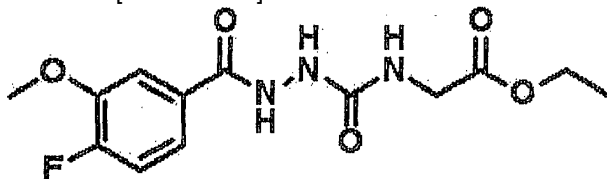
[Fórmula 121]



20 El compuesto del título (5,12 g, sólido incoloro) se preparó a partir el Ejemplo de Referencia P-Q3b (8,19 g), como en el Ejemplo de Referencia P-Q1c.
MS (ESI pos.) m/z: 185 ([M + H]⁺).

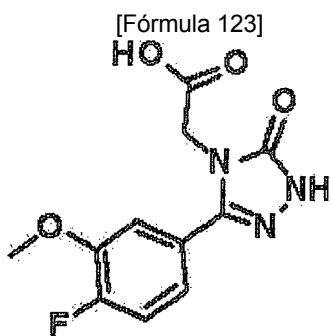
25 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q3d: N-([2-(4-fluoro-3-metoxibenzoil)hidrazinil]carbonil)glicinato de etilo

[Fórmula 122]



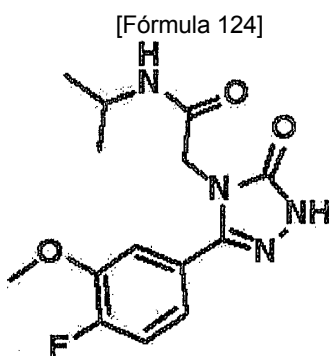
30 El compuesto del título (8,55 g, sólido incoloro) se preparó a partir el Ejemplo de Referencia P-Q3c (5,12 g), como en el Ejemplo de Referencia P-Q1d.
MS (ESI pos.) m/z: 314 ([M + H]⁺).

35 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q3e: Ácido [3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acético



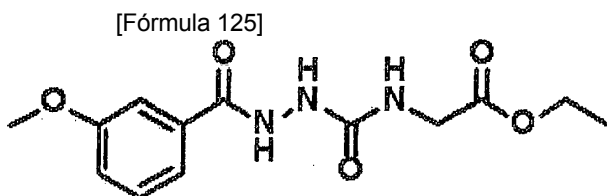
5 El compuesto del título (7,25 g, sólido incoloro) se preparó a partir el Ejemplo de Referencia P-Q3d (8,55 g), como en el Ejemplo de Referencia P-Q1e.
MS (ESI pos.) m/z: 290 ([M + Na]⁺).

10 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q3: 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida



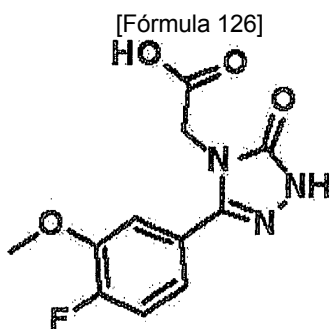
15 El compuesto del título (5,82 g, sólido incoloro) se preparó a partir el Ejemplo de Referencia P-Q3e (7,25 g), como en el Ejemplo de Referencia P-Q1.
MS (ESI pos.) m/z: 309 ([M + H]⁺).

20 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q4d: N-([2-(3-metoxibenzoil)hidrazinil]carbonil]glicinato de etilo



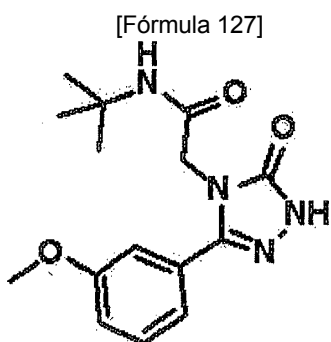
25 El compuesto del título (17,5 g, sólido incoloro) se preparó a partir de 3 metoxibenzohidrazida (10,0 g), como en el Ejemplo de Referencia P-Q1d.
MS (ESI pos.) m/z: 296 ([M + H]⁺).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q4e: Ácido [3-(3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acético



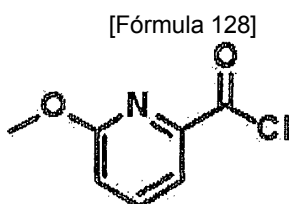
5 El compuesto del título (14,4 g, sólido incoloro) se preparó a partir el Ejemplo de Referencia P-Q4d (17,4 g), como en el Ejemplo de Referencia P-Q1e.
MS (ESI pos.) m/z: 250 ([M + H]⁺).

10 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q4: N-terc-butil-2-[3-(3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida



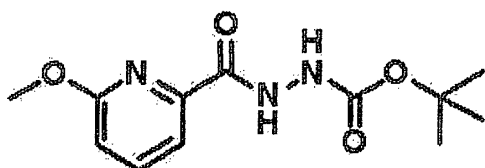
15 Una mezcla del Ejemplo de Referencia P-Q4e (1,00 g), terc-butilamina (4,2 ml), HATU (2,29 g), DIEA (1,4 mL), y DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a esto agua (20 ml) y una disolución acuosa de HCl 3 M (20 ml) en un baño de hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil: 50 g, fase móvil: CHCl₃/MeOH = 98/2 a 90/10 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (743 mg, sólido incoloro).
20 MS (ESI pos.) m/z: 305 ([M + H]⁺).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q5a: Cloruro de 6-metoxipiridin-2-carbonilo



25 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 6-metoxipiridin-2-carboxílico (2,50 g), como en el Ejemplo de Referencia P-Q1a. El producto en bruto se utilizó en la reacción posterior.

30 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q5b: 2-[(6-Metoxipiridin-2-il)carbonil]hidrazinocarboxilato de terc-butilo

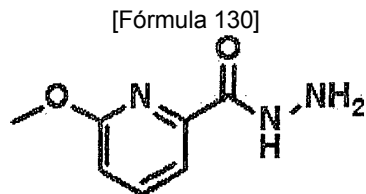


El compuesto del título (4,62 g, sólido incoloro) se preparó a partir el Ejemplo de Referencia P-Q5a, como en el

Ejemplo de Referencia P-Q1b.
MS (ESI pos.) m/z: 290 ([M + Na]⁺).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q5c: 6-Metoxipiridin-2-carbohidrazida

5

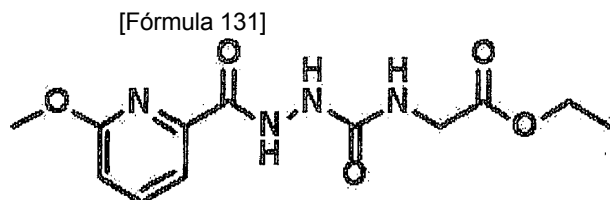


El compuesto del título (2,81 g, sólido de color amarillo claro) se preparó a partir el Ejemplo de Referencia P-Q5b (4,62 g), como en el Ejemplo de Referencia P-Q1c.
MS (ESI pos.) m/z: 168 ([M + H]⁺).

10

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q5d: N-({2-[(6-Metoxipiridin-2-il)carbonil]hidrazinil}carbonil)glicinato de etilo

15

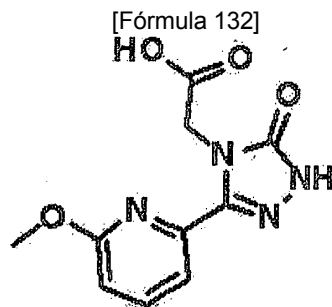


El compuesto del título (4,72 g, sólido incoloro) se preparó a partir el Ejemplo de Referencia P-Q5c (2,81 g), como en el Ejemplo de Referencia P-Q1d.
MS (ESI pos.) m/z: 297 ([M + H]⁺).

20

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q5e: Ácido [3-(6-metoxipiridin-2-il)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acético

25

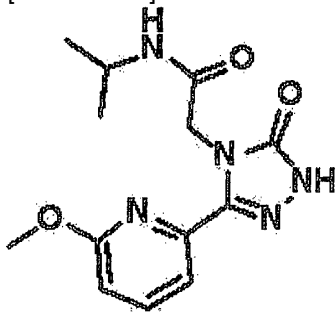


El compuesto del título (4,83 g, sólido incoloro) se preparó a partir el Ejemplo de Referencia P-Q5d (4,72 g), como en el Ejemplo de Referencia P-Q1e.
MS (ESI pos.) m/z: 251 ([M + H]⁺).

30

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-Q5: 2-[3-(6-Metoxipiridin-2-il)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Fórmula 133]

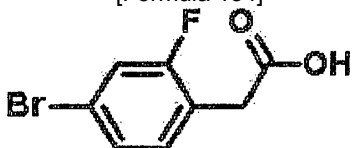


5 El compuesto del título (1,80 g, sólido incoloro) se preparó a partir el Ejemplo de Referencia P-Q5e (2,00 g), como en el Ejemplo de Referencia P-Q1.
MS (ESI pos.) m/z: 292 ([M + H]⁺).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R1a: Ácido (4-bromo-2-fluorofenil)acético

10

[Fórmula 134]



15

20

25

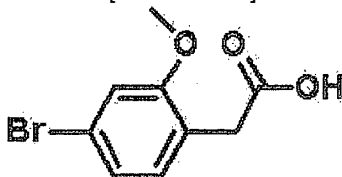
Se añadieron cloruro de oxalilo (3,2 ml) y DMF (una gota) a una suspensión de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (4,0 g) en CHCl₃ (40 ml) en un baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la concentración, se añadió al residuo una mezcla de THF y MeCN (1/1 (v/v), 40 ml). A esto se añadió TMSCH₂N₂ (Disolución de 2 mol/L de Et₂O, 18,3 ml) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la concentración, se añadió una mezcla de 1,4-dioxano y agua (1/1 (v/v), 60 ml) y a continuación acetato de plata (916 mg), seguido de agitación a 100°C durante 2 horas. Después de la concentración, se añadió a esto una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a esto EtOAc, y el sólido se eliminó mediante filtración a través de Celite (marca registrada) para separar la capa orgánica. Enfriando con hielo, se añadió a la capa acuosa HCl de 3 mol/L para acidular el sistema. La capa acuosa se extrajo en CHCl₃ (50 ml x 9). La capa orgánica combinada se filtró a través de un separador de fases, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,46 g, polvo incoloro).
MS (ESI neg.) m/z: 231, 233 ([M-H]⁻).

Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo de Referencia P-R1a.

30

Ejemplo de Referencia P-R2a: Ácido (4-Bromo-2-metoxifenil)acético (Síntesis a partir de Ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico)

[Fórmula 135]

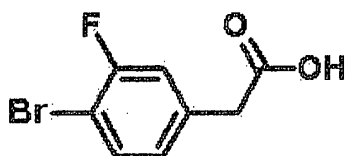


35

MS (ESI neg.) m/z: 243, 245 ([M-H]⁻).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R3a: Ácido (4-bromo-3-fluorofenil)acético (Síntesis a partir de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico)

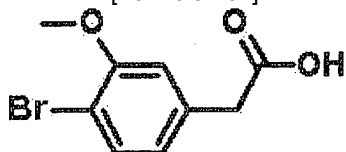
[Fórmula 136]



MS (ESI neg.) m/z: 231, 233 ([M-H]⁻).

5 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R4a: Ácido (4-bromo-3-metoxifenil)acético (Síntesis a partir de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico)

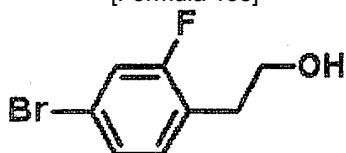
[Fórmula 137]



MS (ESI neg.) m/z: 243, 245 ([M-H]⁻).

10 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R1b: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)etanol

[Fórmula 138]



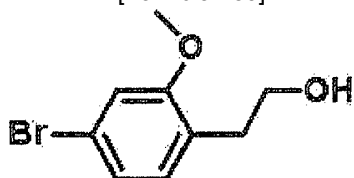
15 Enfriando con hielo, se añadió BH₃-THF de 1,09 mol/L (14,5 ml) a una disolución del compuesto (2,460 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-R1a en THF (40 ml). La mezcla se agitó elevando gradualmente la temperatura hasta la temperatura ambiente durante 5 horas. Enfriando con hielo, se añadió MeOH al sistema de reacción hasta que se detuvo la formación de espuma. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Se añadieron agua (40 ml) y CHCl₃ (20 ml) al residuo, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de extracción con CHCl₃, se llevó a cabo filtración a través de un separador de fases. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil: 50 g, n-hexano/EtOAc = 90/10 a 50/50 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (1,93 g, aceite incoloro).

20 MS (EI pos.) m/z: 218, 220 (M⁺).

Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo de Referencia P-R1b.

30 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R2b: 2-(4-Bromo-2-metoxifenil)etanol (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-2a)

[Fórmula 139]

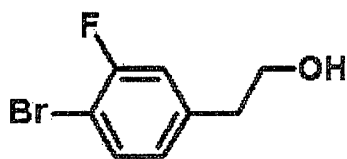


MS (ESI pos.) m/z: 231, 233 ([M + H]⁺).

35 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R3b: 2-(4-Bromo-3-fluorofenil)etanol (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-R3a)

40

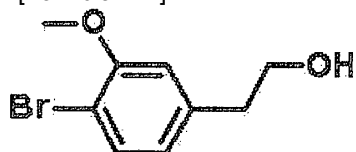
[Fórmula 140]



5 MS (EI pos.) m/z: 218, 220 (M^+).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R4b: 2-(4-Bromo-3-metoxifenil)etanol (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-R4a)

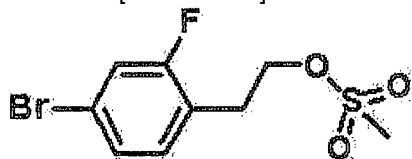
10 [Fórmula 141]



MS (ESI neg.) m/z: 227, 229 ($[M-H]^-$).

15 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R1c: Metanosulfonato de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)etilo

[Fórmula 142]



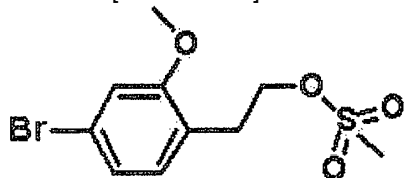
20 Enfriando con hielo, se añadieron sucesivamente Et_3N (0,48 ml) y cloruro de mesilo (0,21 ml) a una disolución del compuesto (500 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-R1b en $CHCl_3$ seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml), seguido de extracción con $CHCl_3$. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (675 mg, compuesto oleoso de color amarillo claro).

25 MS (EI pos.) m/z: 296, 298 (M^+).

Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo de Referencia P-R1c.

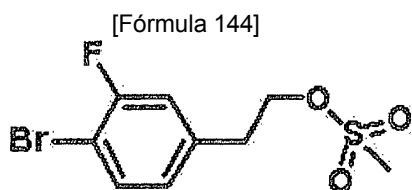
30 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R2c: Metanosulfonato de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)etilo (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-R2b)

[Fórmula 143]



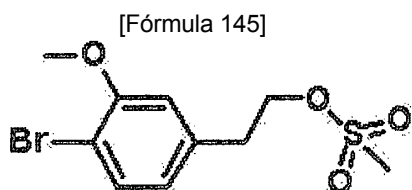
MS (EI pos.) m/z: 308, 310 (M^+).

35 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R3c: Metanosulfonato de 2-(4-Bromo-3-fluorofenil)etilo (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-R3b)



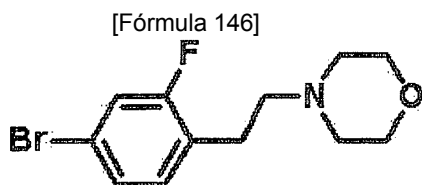
MS (EI pos.) m/z: 296, 298 (M⁺).

5 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R4c: Metanosulfonato de 2-(4-bromo-3-metoxifenil)etilo (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-R4b)



MS (EI pos.) m/z: 308, 310 (M⁺).

10 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R1-1: 4-[2-(4-Bromo-2-fluorofenil)etil]morfolina

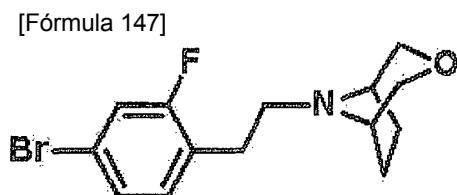


15 El compuesto (337 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-R1c se disolvió en MeCN (6 ml), y a esto se añadieron iPr₂NEt (0,40 ml) y morfolina (0,20 ml), seguido de agitación a 100°C durante la noche. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil: 10 g, fase móvil: CHCl₃/MeOH = 99/1 a 95/5 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (315 mg, aceite de color pardo claro).

MS (ESI pos.) m/z: 288, 290 ([M + H]⁺).

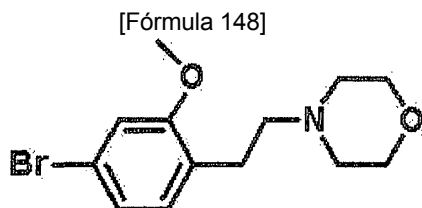
20 Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo de Referencia P-R1-1.

30 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R1-2: 8-[2-(4-Bromo-2-fluorofenil)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (Síntesis a partir del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia P-R1c y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano)



MS (ESI pos.) m/z: 314, 316 ([M + H]⁺).

35 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R2-1: 4-[2-(4-Bromo-2-metoxifenil)etil]morfolina (Síntesis a partir del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia P-R2c y morfolina)

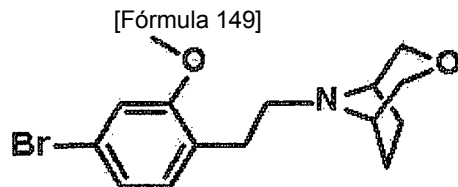


40

MS (ESI pos.) m/z: 300, 302 ($[M + H]^+$).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R2-2: 8-[2-(4-Bromo-2-metoxifenil)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano
(Síntesis a partir del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia P-R2c y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano)

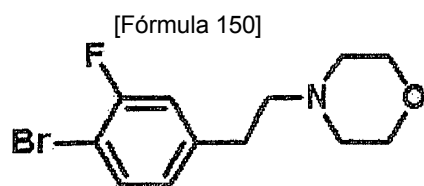
5



MS (ESI pos.) m/z: 326, 328 ($[M + H]^+$).

10

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R3-1: 4-[2-(4-Bromo-3-fluorofenil)etil]morfolina (Síntesis a partir del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia P-R3c y morfolina)

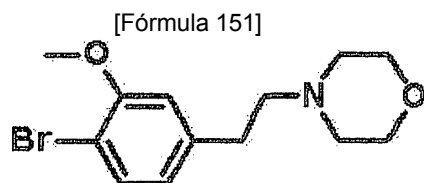


15

MS (ESI pos.) m/z: 288, 290 ($[M + H]^+$).

Ejemplo de Referencia P-R4-1: 4-[2-(4-Bromo-3-metoxifenil)etil]morfolina (Síntesis a partir del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia P-R4c y morfolina)

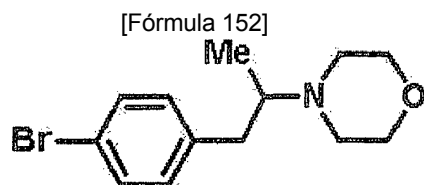
20



25

MS (ESI pos.) m/z: 300, 302 ($[M + H]^+$).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R5-1: 4-[1-(4-Bromofenil)propan-2-il]morfolina



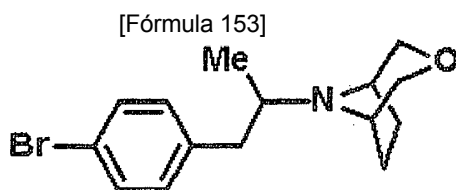
30

Se disolvió 1-(4-bromofenil)propan-2-ona (2,03 g) en CHCl_3 (40 ml), y a esto se añadió morfolina (1,24 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche y después a 60°C durante 4 horas. Se añadieron sucesivamente a esto $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,03 g) y ácido acético (1,1 ml), seguido de agitación durante la noche. La reacción se terminó mediante adición de agua, y la disolución de reacción se separó entre CHCl_3 y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 80/20$ a $60/40$ (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (1,67 g, aceite incoloro).

35

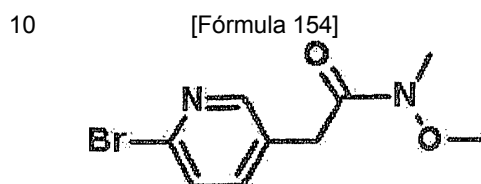
MS (ESI pos.) m/z: 284, 286 ($[M + H]^+$).

40 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R5-2: 8-[1-(4-Bromofenil)propan-2-il]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano



5 El compuesto del título (54 mg, aceite incoloro) se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)propan-2-ona (130 mg) y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (100 mg), como en Ejemplo de Referencia P-R5-1. MS (ESI pos.) m/z: 310, 312 ([M + H]⁺).

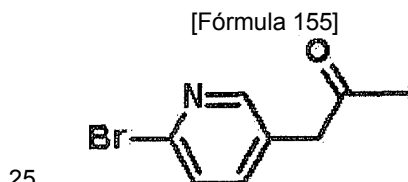
Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R6a: 2-(6-Cloropiridin-3-il) -N-metoxi-N-metilacetamida



15 Una disolución de (6-cloropiridin-3-il) acético (5,0 g), hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxiamina (2,98 g), EDC · HCl (5,87 g) y N-metilmorfolina (9,6 ml) en DMF (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Enfriando con hielo, se añadió agua (150 ml), seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El desecante se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil: 50 g, fase móvil: n-hexano/EtOAc = 75/25 a 0/100 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (3,56 g, aceite de color amarillo claro).

20 MS (ESI pos.) m/z: 215 ([M + H]⁺).

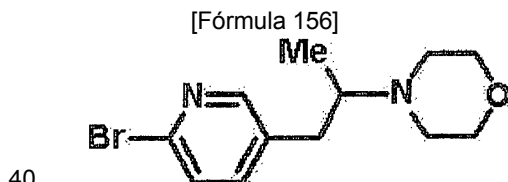
Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R6b: 1-(6-Cloropiridin-3-il)propan-2-ona



30 Enfriando con hielo, se añadió gota a gota una disolución de 3 mol/L de bromuro de metilmagnesio en Et₂O (1,6 ml) a una disolución del compuesto (1,0 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-R6a en THF (15 ml) en un flujo de gas nitrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Enfriando con hielo, se añadieron a esto ácido clorhídrico de 3 mol/L (2 ml) y una disolución acuosa de 2 mol/L de hidróxido de sodio (30 ml). Después de la extracción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera. Después de secar con Na₂SO₄, el desecante se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil: 50 g, fase móvil: n-hexano/EtOAc = 80/20 a 0/100 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (235 mg, aceite de color amarillo claro).

35 MS (ESI pos.) m/z: 170 ([M + H]⁺).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R6-1: 4-[1-(6-Cloropiridin-3-il)propan-2-il]morfolina



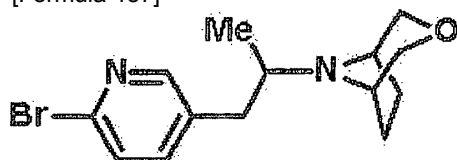
45 Se añadió un complejo de borano-2-picolina (252 mg) a una disolución del compuesto (235 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-R6b y morfolina (0,21 ml) en una mezcla de metanol y ácido acético (5 ml, 10/1 (v/v)), seguido de agitación a una temperatura exterior de 60°C durante 5 horas y después a una temperatura exterior de 70°C durante la noche. Después de extracción con CHCl₃, la capa orgánica se filtró a través de un separador de fases. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil: 25 g, fase móvil: EtOAc/MeOH = 100/0 a 90/10 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (166 mg, aceite de color amarillo claro).
MS (ESI pos.) m/z: 241 ([M + H]⁺).

5 Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo de Referencia P-R6-1.

Ejemplo de Referencia P-R6-2: 8-[1-(6-Cloropiridin-3-il)propan-2-il]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (Síntesis a partir del compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia P-R6b y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano)

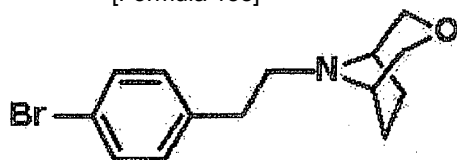
10 [Fórmula 157]



MS (ESI pos.) m/z: 267 ([M + H]⁺).

15 Síntesis del Ejemplo de Referencia P-R7-1: 8-[2-(4-bromofenil)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano

[Fórmula 158]

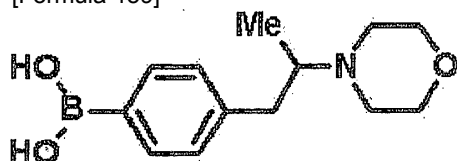


20 Enfriando con hielo, se añadieron sucesivamente Et₃N (1,3 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,64 ml) a una disolución de 2-(4-bromofenil)etanol (1,5 g) en CHCl₃ (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Enfriando con hielo, se añadió agua a esto, seguido de extracción con CHCl₃. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases, y el producto filtrado se concentró a presión reducida.

25 Una mezcla del residuo (aceite de color pardo claro), 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (904 mg), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,0 ml), y MeCN (10 ml) se agitó a una temperatura exterior de 95°C durante 4 días. Después de enfriar, se añadió a esto agua, seguido de extracción con CHCl₃. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil: 50 g, fase móvil: EtOAc/MeOH = 99/1 a 90/10 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (1,47 g, sólido de color pardo claro).
30 MS (ESI pos.) m/z: 296, 298 ([M + H]⁺).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-S1: Ácido {4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}bórico

35 [Fórmula 159]

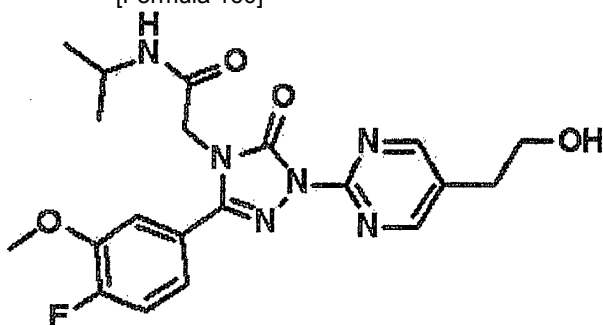


El compuesto (1,61 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-R5-1 se disolvió en THF (32,3 ml). Se añadió a la disolución resultante una disolución de 2,66 moles/L de n-BuLi en n-hexano (2,6 ml) a -78°C, seguido de agitación durante 30 minutos. Con posterioridad, se añadió borato de triisopropilo (1,6 ml), seguido de agitación con elevación gradual de la temperatura hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió a esto una disolución de ácido clorhídrico de 2 mol/L (16 ml), seguido de agitación durante la noche. Con posterioridad, la disolución de reacción se alcalinizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Después de la concentración, se realizó la extracción con CHCl₃. La capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: CHCl₃/MeOH = 100/0 a 90/10 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (1,09 g, polvo de color crema).
40 MS (ESI pos.) m/z: 250 ([M + H]⁺).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-T1: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-[5-(2-hidroxietil)pirimidin-2-il]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

50

[Fórmula 160]



5 Una mezcla de 5-bromo-2-cloropirimidina (800 mg), CIS-tributil[2-etoxietenil]estaño (1,80 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (30 mg), y tolueno (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura exterior de 100°C durante 4 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Cartucho SNAP KP-NH: 28 g, fase móvil: n-hexano/EtOAc = 100/0 a 85/15 (v/v)) para proporcionar 2-cloro-5-[(Z)-2-etoxietenil]pirimidina (250 mg, sólido incoloro).

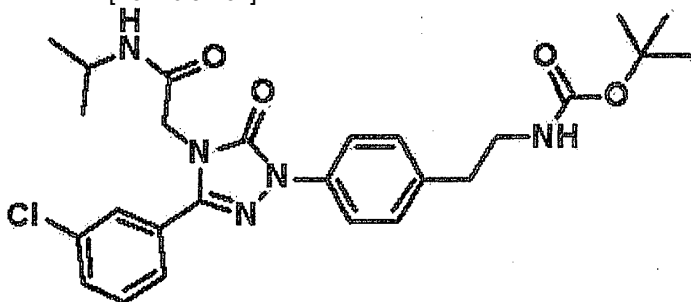
10 Se añadió Cs₂CO₃ (975 mg) a una disolución de la 2-cloro-5-[(Z)-2-etoxietenil]pirimidina resultante (184 mg) y el compuesto (308 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-Q3 en DMSO (4,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas y después a una temperatura exterior de 85°C durante 8 horas. Después de enfriar, se añadieron CHCl₃ y agua a la disolución de reacción, y a continuación se separaron entre CHCl₃ y agua. La capa acuosa se extrajo con CHCl₃. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil: 25 g, fase móvil: CHCl₃/MeOH = 100/0 a 90/10 (v/v)) para proporcionar 2-[1-{5-[(Z)-2-etoxietenil]pirimidin-2-il}-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (50 mg).

20 Una disolución de ácido clorhídrico de 4 mol/L en 1,4-dioxano (10 gotas) se añadió a una disolución de la 2-[1-{5-[(Z)-2-etoxietenil]pirimidin-2-il}-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida resultante (50 mg) en una mezcla de MeCN y H₂O (10/1 (v/v)), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la concentración, se añadieron al residuo CHCl₃ y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y después se separaron entre CHCl₃ y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con CHCl₃. La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El desecante se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida para producir un aldehído. Se añadió NaBH₄ a una disolución del aldehído en MeOH (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la disolución de reacción una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y CHCl₃, y a continuación se separaron entre una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y CHCl₃. La capa acuosa se extrajo con CHCl₃. La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El desecante se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil: 10 g, fase móvil: CHCl₃/MeOH = 100/0 a 90/10 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, sólido de color amarillo claro).

35 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,18 (6H, m), 2,90 (2H, s), 3,88-3,93 (2H, m), 3,98 (3H, d, J = 0,8 Hz), 4,3-4,15 (1H, m), 4,33 (2H, s), 6,51-6,63 (1H, m), 7,14-7,23 (1H, m), 7,36-7,47 (1H, m), 7,51-7,63 (1H, m), 8,74 (2H, s).

Síntesis del Ejemplo de Referencia P-U1: [2-(4-{3-(3-Clorofenil)-5-oxo-4-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}fenil)etil]carbamato de terc-butilo

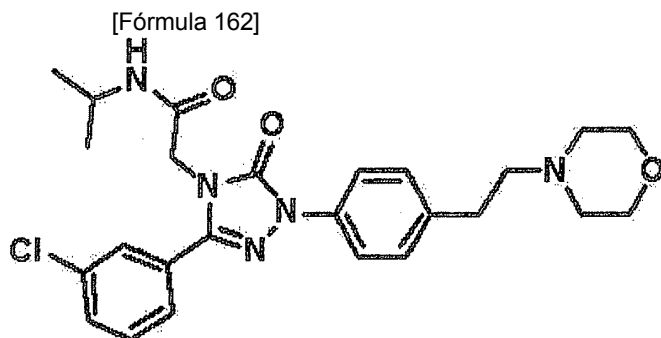
40 [Fórmula 161]



Una suspensión del compuesto (73 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-Q2, N-BOC-2-(4-

bromofenil)etilamina (78 mg), yoduro de cobre (47 mg), fosfato tripotásico (105 mg), y trans-(1R, 2R) -N,N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,039 ml) en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó en un flujo de gas nitrógeno a una temperatura exterior de 100°C durante 2 días. Después de enfriar, se añadió amoníaco acuoso al 20%, seguido de extracción con CHCl₃. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil: 10 g, fase móvil: CHCl₃/MeOH = 100/0 a 90/10 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (84 mg, sólido incoloro). MS (ESI pos.) m/z: 536 ([M + Na]⁺).

Síntesis del ejemplo Aa-1: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

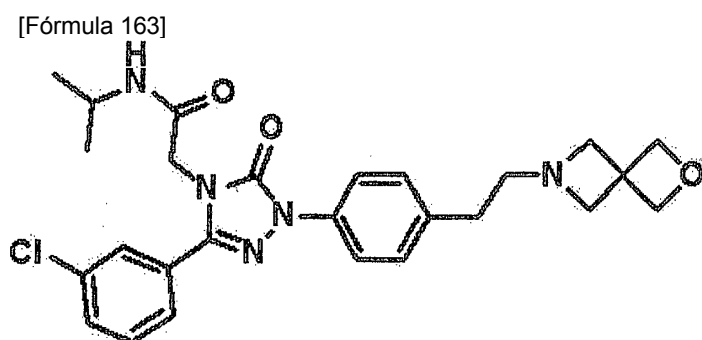


Una mezcla del compuesto (100 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-11, morfolina (0,03 ml), N,N-diisopropiletilamina (0,35 ml), y MeCN (3,00 ml) se agitó a una temperatura exterior de 80°C durante la noche. Después de enfriar, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Cartucho SNAP HP-Sil: 10 g, fase móvil: CHCl₃/MeOH = 98/2 a 85/15 (v/v); y Cartucho SNAP KP-NH: 28 g, eluyente: n-hexano/CHCl₃ = 80/20 a 0/100 (v/v)) y cromatografía en capa fina preparativa (PTLC) (placa de 1,0 mm de gel de sílice 60F₂₅₄, fase móvil: EtOAc/MeOH = 95/5 (v/v)). El producto bruto resultante se lavó con una mezcla disolvente de EtOAc y n-hexano (EtOAc/n-hexano = 1/4 (v/v)) agitando para producir el compuesto del título (70 mg, sólido incoloro).

MS (ESI pos.) m/z: 484 ([M + H]⁺).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,20 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,48-2,67 (6H, m), 2,80-2,88 (2H, m), 3,76 (4H, s ancho), 4,6-4,13 (1H, m), 4,36 (2H, s), 6,37-6,45 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46-7,50 (1H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,74-7,77 (1H, m), 7,85-7,88 (1H, m), 7,94 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Síntesis del ejemplo Aa-2: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida



Una suspensión del compuesto (150 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-J1, oxalato de 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano (2:1) (157 mg), y ácido acético (0,1 ml) en CHCl₃ se agitó a temperatura ambiente durante un momento, y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (231 mg), seguido de agitación durante 3 días. Se añadió a la disolución de reacción una disolución saturada de NaHCO₃, seguido de extracción con CHCl₃. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (PTLC) (placa de 1,0 mm de gel de sílice 60F₂₅₄, fase móvil: CHCl₃/MeOH = 90/10 (v/v)) y cromatografía en columna (Cartucho SNAP KP-NH: 11 g, fase móvil: EtOAc/MeOH = 100/0 a 95/5 (v/v)). El producto bruto resultante se lavó con una mezcla disolvente de EtOAc y n-hexano (EtOAc/n-hexano = 1/6 (v/v)) agitando para producir el compuesto del título (13 mg, sólido incoloro).

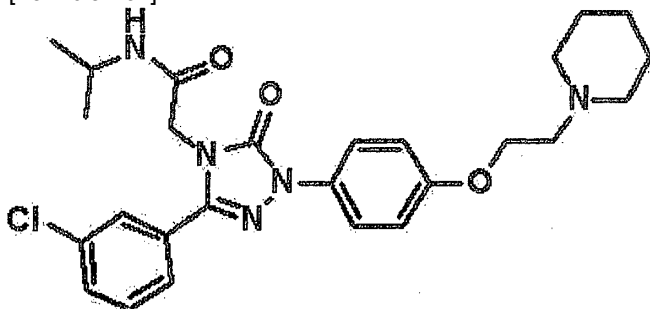
MS (ESI pos.) m/z: 496 ([M + H]⁺).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,19 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,59-2,72 (4H, m), 3,36 (4H, s), 4,6-4,13 (1H, m), 4,35

(2H, s), 4,74 (4H, s), 6,36-6,43 (1H, m), 7,23-7,29 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,51-7,54 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,85-7,88 (1H, m), 7,93 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Síntesis del ejemplo Aa-3: 2-[3-(3-Clorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Fórmula 164]



10 Una mezcla del compuesto (70,0 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-K1, 1-piperidinetanol (0,03 ml), una disolución de 1,9 mol/L azodicarboxilato de diisopropilo en tolueno (0,29 ml), trifenilfosfina (142 mg), y THF (2,0 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura exterior de 40°C durante 3 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. Además, se añadieron 1-piperidinetanol (0,06 ml), una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo de 1,9 mol/L en tolueno (0,29 ml), y trifenilfosfina (142 mg), seguido de agitación a una temperatura exterior de 85°C durante 8 horas. Después de enfriar, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Cartucho SNAP KP-Sil: 25 g, fase móvil: CHCl₃/MeOH = 98/2 a 95/5 (v/v)). El producto bruto resultante se lavó con una mezcla disolvente de EtOAc y IPE (EtOAc/IPE = 1/1 (v/v)) agitando para producir el compuesto del título (53 mg, sólido incoloro).

15 MS (ESI pos.) m/z: 498 ([M + H]⁺).

20 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,20 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,43-1,50 (2H, m), 1,60-1,68 (4H, m), 2,46-2,61 (4H, m), 2,77-2,86 (2H, m), 4,06-4,19 (3H, m), 4,35 (2H, s), 6,44-6,49 (1H, m), 6,97-7,01 (2H, m), 7,46-7,54 (2H, m), 7,74-7,77 (1H, m), 7,85-7,91 (3H, m).

Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo Aa-1:

25 Ejemplo Aa-4: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I1 y piperidin-4-ol),
 Ejemplo Aa-5: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I1 y piperidin-3-ol),
 Ejemplo Aa-6: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I1 y pirrolidin-3-ol),
 30 Ejemplo Aa-7: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I1 y metanol pirrolidin-3-ilo),
 Ejemplo Aa-8: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I1 y 8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol),
 35 Ejemplo Aa-9: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I1 y 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano),
 Ejemplo Aa-10: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I1 y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano),
 Ejemplo Aa-11: 2-[3-(3-Clorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I1 y piperidina),
 45 Ejemplo Aa-12: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-[(2-hidroxietil)amino]etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I1 y 2-aminoetanol),
 Ejemplo Aa-13: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I1 y 1,4-oxazepam),
 Ejemplo Ab-1: 2-[3-(3-Clorofenil)-5-oxo-1-{5-[2-(piperidin-1-il)etil]piridin-2-il}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I3 y piperidina),
 50 Ejemplo Ab-2: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I3 y morfolina),
 Ejemplo Ab-3: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{5-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I3 y 1,4-oxazepam),

- Ejemplo Ab-4: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{5-[2-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I3 y 8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol),
- 5 Ejemplo Ab-5: 2-(3-(3-Clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I3 y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano),
- Ejemplo Ac-1: 2-[3-(3-Clorofenil)-5-oxo-1-{6-[2-(piperidin-1-il)etil]piridin-3-il}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I4 y piperidina),
- 10 Ejemplo Ac-2: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{6-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-3-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I4 y morfolina),
- Ejemplo Ba-1: 2-[3-(3-Metoxifenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I5 y piperidina),
- Ejemplo Ba-2: 2-[3-(3-Metoxifenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I5 y morfolina),
- 15 Ejemplo Ca-1: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I6 y piperidina),
- Ejemplo Ca-2: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I6 y morfolina),
- 20 Ejemplo Ca-3: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I6 y 8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol),
- Ejemplo Ca-4: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I6 y 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano),
- 25 Ejemplo Ca-5: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I6 y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano),
- Ejemplo Cb-1: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1-{5-[2-(piperidin-1-il)etil]piridin-2-il}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I7 y piperidina),
- 30 Ejemplo Cb-2: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I7 y morfolina),
- Ejemplo Cb-3: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I7 y 1,4-oxazepam),
- 35 Ejemplo Cb-4: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I7 y 8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol),
- Ejemplo Cb-5: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I7 y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano),
- 40 Ejemplo Da-1: 2-[3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I8 y piperidina),
- Ejemplo Da-2: 2-[3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I8 y morfolina),
- 45 Ejemplo Da-3: 2-[3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I8 y 2-oxa-6-azaespiro [3,3] heptano),
- Ejemplo Da-4: 2-[3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I8 y 1,4-oxazepam),
- 50 Ejemplo Da-5: 2-[3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I8 y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano),
- Ejemplo Da-6: 2-[3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I8 y 8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol),
- 55 Ejemplo Db-1: 2-[3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-{5-[2-(piperidin-1-il)etil]piridin-2-il}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I9 y piperidina),
- Ejemplo Db-2: 2-[3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I9 y morfolina),
- 60 Ejemplo Db-3: 2-[3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I9 y 2-oxa-6-azaespiro [3,3] heptano),
- Ejemplo Db-4: 2-[3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-I9 y 3-

oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano),

Ejemplo Db-5: 2-[3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-19 y 8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol),

Ejemplo Ea-1: 2-[3-(3-Cianofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-12 y piperidina),

Ejemplo Ea-2: 2-[3-(3-Cianofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-12 y morfolina),

Ejemplo Ea-3: 2-[3-(3-Cianofenil)-1-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-12 y 2-oxa-6-azaespiro [3,3] heptano)

Ejemplo Ad-17: N-Terc-Butil-2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-110 y morfolina),

Ejemplo Ad-18: N-Terc-Butil-2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-110 y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano),

Ejemplo Ba-3: 2-[3-(3-Metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-15 y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano),

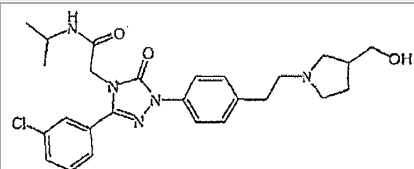
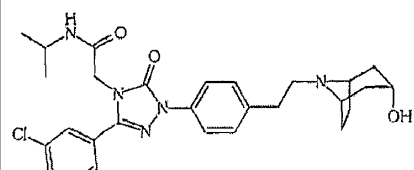
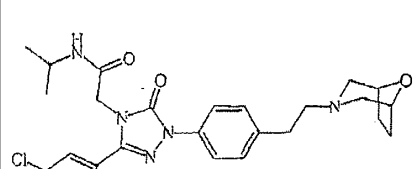
Ejemplo Bd-1: N-Terc-Butil-2-[3-(3-metoxifenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-111 y morfolina), y

Ejemplo Bd-2: N-Terc-Butil-2-[3-(3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-111 y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano).

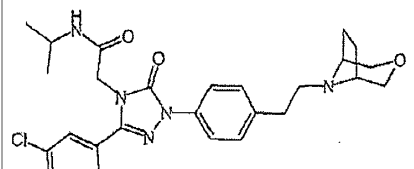
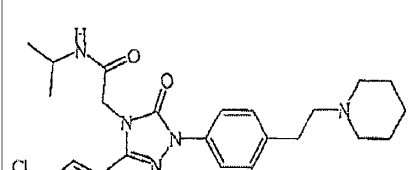
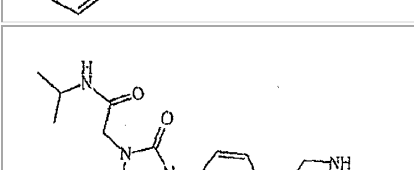
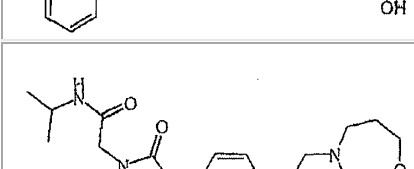
Los resultados de RMN H^1 y MS de los Ejemplos Aa-4 a Aa-13, Ab-1 a Ab-5, Ac-1 a Ac-2, Ba-1 a Ba-2, Ca-1 a Ca-5, Cb-1 a Cb-5, Da-1 a Da-6, Db-1 a Db-5, Ea-1 a Ea-3, Ad-17, Ad-18, Ba-3, Bd-1, y Bd-2 se muestran en las Tablas 1-1 a 1-8.

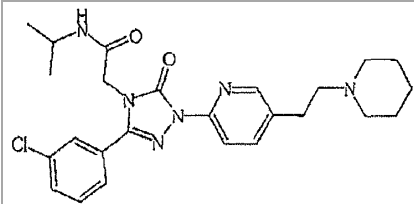
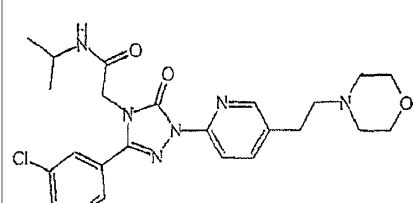
[Tabla 1-1]

Ejemplo	Estructura	RMN H^1	MS (ESI pos.) m/z
Aa-4		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,35 - 1,44 (1 H, m), 1,60 - 1,70 (2 H, m), 1,89 - 2,00 (2 H, m), 2,18 - 2,31 (2 H, m), 2,57 - 2,68 (2 H, m), 2,78 - 2,94 (4 H, m), 3,68 - 3,79 (1 H, m), 4,00 - 4,13 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 6,38 - 6,46 (1 H, m), 7,30 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,45 - 7,50 (1 H, m), 7,50 - 7,54 (1 H, m), 7,76 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,85 - 7,88 (1 H, m), 7,93 (2 H, d, J = 8,3 Hz).	498 ($[M + H]^+$)
Aa-5		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,20 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,60 - 1,68 (4 H, m), 1,80 - 1,92 (1 H, m), 2,31 - 2,72 (6 H, m), 2,80 - 2,89 (2 H, m), 3,83 - 3,91 (1 H, m), 4,06 - 4,13 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 6,38 - 6,46 (1 H, m), 7,29 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 - 7,50 (1 H, m), 7,51 - 7,54 (1 H, m), 7,76 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,86 - 7,88 (1 H, m), 7,94 (2 H, d, J = 8,7 Hz).	498 ($[M + H]^+$)
Aa-6		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 8,9 Hz), 1,75 - 1,82 (1 H, m), 2,18 - 2,25 (1 H, m), 2,34 - 2,41 (1 H, m), 2,57 - 2,62 (1 H, m), 2,73 - 2,82 (3 H, m), 2,84 - 2,90 (2 H, m), 2,87 - 3,02 (1 H, m), 04.06 - 04.13 (1 H, m), 4,84 - 4,40 (3 H, m), 6,40 - 6,45 (1 H, m), 7,31 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,40 - 7,50 (1 H, m), 7,51 - 7,54 (1 H, m), 7,76 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,86 (1 H, t, J = 1,8 Hz), 7,93 (2 H, d, J = 8,7 Hz).	484 ($[M + H]^+$)
Aa-7		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,74 - 1,82 (1 H, m), 2,02 - 2,12 (1 H, m), 2,40 - 2,47 (1 H, m), 2,66 - 3,07 (8 H, m), 3,58 (1 H, dd, J = 10,1, 5,5 Hz), 3,71 (1 H, dd, J = 10,3,	498 ($[M + H]^+$)

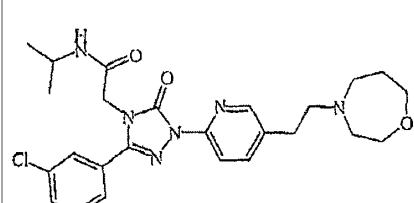
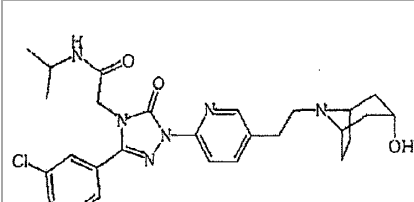
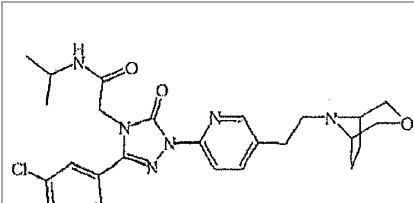
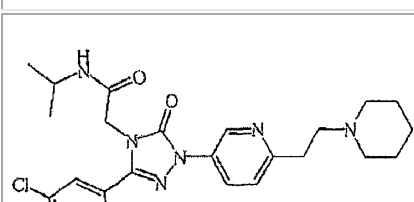
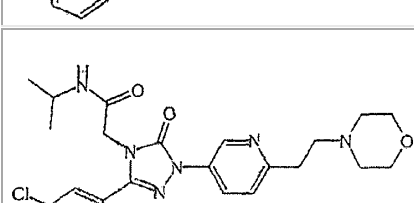
Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	MS (ESI pos.) m/z
		4,4 Hz), 4.6 - 4.13 (1H, m), 4,35 (2 H, s), 6,41 - 6,45 (1 H, m), 7,30 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,46 - 7,54 (2 H, m), 7,75 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,85 - 7,67 (1 H, m), 7,95 (2 H, d, J = 8,3 Hz).	
Aa-8		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,18 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,24 - 1,33 (2 H, m), 1,67-1,76 (2 H, m), 1,93-2,03 (2 H, m), 2,9 - 2,24 (3 H, m), 2,60-2,76 (2 H, m), 2,82-2,98 (2 H, m), 3,26-3,41 (2 H, m), 4,5 - 4,13 (2 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,38-6,44 (1 H, m), 7,28-7,34 (2 H, m), 7,45-7,50 (1 H, m), 7,50-7,54 (1 H, m), 7,72-7,77 (1 H, m), 7,85 (1 H, t, J = 1,8 Hz), 7,90-7,95 (2 H, m).	524 ([M + H] ⁺)
Aa-9		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,80-1,91 (4 H, m), 2,34-2,38 (2 H, m), 2,56 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,60 - 2,64 (2 H, m), 2,76 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 04/05 - 04/12 (1 H, m), 4,26 - 4,30 (2 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,40 - 6,45 (1 H, m), 7,30 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,45-7,53 (2 H, m), 7,74-7,77 (1 H, m), 7,85-7,87 (1 H, m), 7,89-7,94 (2 H, m).	510 ([M + H] ⁺)

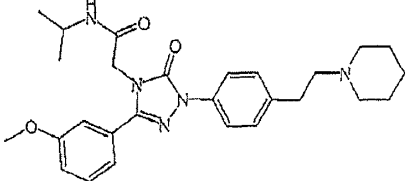
[Tabla 1-2]

Aa-10		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,18 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,85 - 1,94 (4 H, m), 2,49 - 2,56 (2 H, m), 2,77 - 2,84 (2 H, m), 3,05 - 3,12 (2 H, m), 3,49 - 3,68 (2 H, m), 3,69 - 3,77 (2 H, m), 4,04 - 4,13 (1 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,45 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,28 - 7,33 (2 H, m), 7,44 - 7,54 (2 H, m), 7,75 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,89 - 7,95 (2 H, m).	510 ([M + H] ⁺)
Aa - 11		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO - d ₆) δ (ppm); 1,00 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,34 - 1,42 (2 H, m), 1,46 - 1,52 (4 H, m), 2,39 (4 H, d, J = 1,4 Hz), 2,44 - 2,53 (2 H, m), 2,71 - 2,77 (2 H, m), 3,74 - 3,82 (1 H, m), 4,38 (2 H, s), 7,34 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,56 - 7,61 (1 H, m), 7,63 - 7,69 (2 H, m), 7,73 (1 H, s), 7,86 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 8,21 (1 H, d, J = 7,8 Hz).	482 ([M + H] ⁺)
Aa - 12		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,18 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,76 - 2,86 (4 H, m), 2,89 - 2,95 (2 H, m), 3,60 - 3,64 (2 H, m), 04/05 - 04/13 (1 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,43 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 - 7,54 (2 H, m), 7,75 (1 H, dt, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,85 (1 H, t, J = 1,8 Hz), 7,91 - 7,96 (2 H, m)	458 ([M + H] ⁺)
Aa - 13		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,20 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,90 - 1,96 (2 H, m), 2,76 - 2,86 (8 H, m), 3,74 - 3,78 (2 H, m), 3,82 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 4,06 - 4,13 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 6,36 - 6,45 (1 H, m), 7,30 (2 H, d, J = 3,7 Hz), 7,46 - 7,51 (1 H, m), 7,51 - 7,54 (1 H, m), 7,74 - 7,78 (1 H, m), 7,85 - 7,88 (1 H, m), 7,93 (2 H, d, J = 8,3 Hz)	498 ([M + H] ⁺)
Ab - 1		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,17 (6 H, d,	483 ([M + H] ⁺)

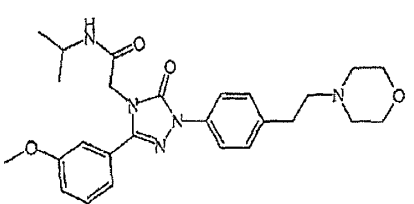
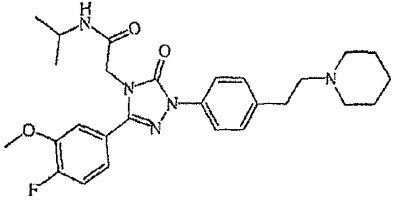
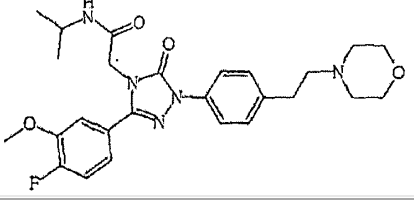
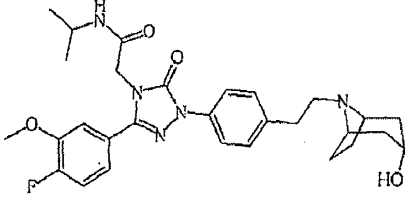
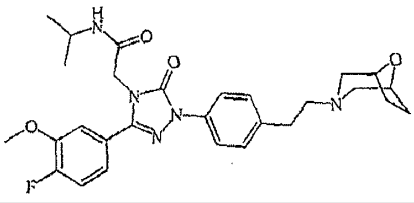
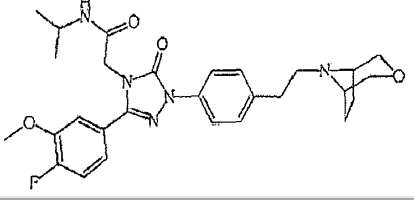
		J = 6,9 Hz), 1,44 (2 H, s ancho), 1,57 - 1,61 (4 H, m), 2,45 (4 H, s ancho), 2,51 - 2,58 (2 H, m), 2,78 - 2,86 (2 H, m), 4,04 - 4,12 (1 H, m), 4,34 (2 H, s), 6,31 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,41 - 7,47 (1 H, m), 7,47 - 7,52 (1 H, m), 7,68 (1 H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,71 - 7,76 (1 H, m), 7,88 (1 H, t, J = 1,6 Hz), 8,02 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 2,3 Hz)	
Ab - 2		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,18 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 2,52 (4 H, s ancho), 2,61 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,84 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 3,73 (4 H, t, J = 4,6 Hz), 4,05 - 4,15 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 6,28 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,44 - 7,48 (1 H, m), 7,50 - 7,53 (1 H, m), 7,70 (1 H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,75 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,88 (1 H, t, J = 1,6 Hz), 8,05 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,45 (1 H, d, J = 1,8 Hz)	485 ($[M + H]^+$)

[Tabla 1-3]

Ab - 3		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,87 - 1,98 (2 H, m), 2,72 - 2,89 (8 H, m), 3,75 (2 H, s ancho), 3,81 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 4,07 - 4,14 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 6,24 - 6,31 (1 H, m), 7,45 - 7,49 (1 H, m), 7,50 - 7,56 (1 H, m), 7,69 - 7,73 (1 H, m), 7,74 - 7,78 (1 H, m), 7,88 - 7,91 (1 H, m), 8,06 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,44 - 8,47 (1 H, m)	499 ($[M + H]^+$)
Ab - 4		RMN H^1 (600 MHz, $DMSO - d_6$) δ (ppm); 1,00 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,89 - 1,96 (2 H, m), 2,11 - 2,25 (3 H, m), 2,33 - 2,41 (2 H, m), 3,02 - 3,13 (2 H, m), 3,19 - 3,26 (2 H, m), 3,74 - 3,82 (1 H, m), 3,87 - 4,06 (3 H, m), 4,39 (2 H, s), 4,88 - 4,97 (1 H, m), 7,55 - 7,63 (1 H, m), 7,63 - 7,74 (3 H, m), 7,91 - 8,02 (2 H, m), 8,20 - 8,26 (1 H, m), 8,45, 8,51 (1 H, m)	525 ($[M + H]^+$)
Ab - 5		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,90 (4 H, s ancho), 2,50 - 2,57 (2 H, m), 2,78 - 2,84 (2 H, m), 3,07 (2 H, s ancho), 3,52 (2 H, d, J = 9,6 Hz), 3,71 (2 H, d, J = 10,5 Hz), 4,08 - , 4,14 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 6,23 - 6,31 (1 H, m), 7,45 - 7,49 (1 H, m), 7,50 - 7,55 (1 H, m), 7,71 - 7,79 (2 H, m), 7,88 - 7,91 (1 H, m), 8,06 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,46 - 8,49 (1 H, m)	511 ($[M + H]^+$)
Ac - 1		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,11 - 1,19 (6 H, m), 1,39 - 1,83 (6 H, m), 2,43 - 2,65 (4 H, m), 2,73 - 2,90 (2 H, m), 3,1 - 3,15 (2 H, m), 3,98 - 4,14 (1 H, m), 4,34 (2 H, s), 6,27 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,44 - 7,51 (1 H, m), 7,50 - 7,55 (1 H, m), 7,73 (1 H, dt, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,82 (1 H, t, J = 1,8 Hz), 8,23 (1 H, dd, J = 8,3, 2,5 Hz), 9,18 (1 H, d, J = 2,3 Hz)	483 ($[M + H]^+$)
Ac - 2		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,21 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,56 (4 H, d, J = 3,7 Hz), 2,73 - 2,86 (2 H, m), 2,96 - 3,11 (2 H, m), 3,67 - 3,80 (4 H, m), 04,01 - 04,18 (1 H, m), 4,37 (2 H, s), 6,16 - 6,30 (1 H, m), 7,31 (1 H, s), 7,48 - 7,59 (2 H, m), 7,76 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,85 (1 H, d, J = 3,7 Hz), 8,15 - 8,36 (1 H, m), 9,23 (1 H, d, J = 2,8 Hz)	485 ($[M + H]^+$)
Ba - 1		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,23 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,86 - 1,98 (4 H, m), 2,23 - 2,38 (2 H, m), 2,62 - 2,76 (2 H, m), 3,14 - 3,37 (4 H, m), 3,61 - 3,72 (2 H,	478 ($[M + H]^+$)

		m), 3,93 (3 H, s), 04,09 - 04,18 (1 H, m), 4,41 (2 H, s), 6,54 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,11 - 7,15 (1 H, m), 7,37 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,39 - 7,43 (2 H, m), 7,45 - 7,50 (1 H, m), 8,04 (2 H, d, J = 8,7 Hz)	
--	---	---	--

[Tabla 1-4]

Ba - 2		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,17 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,80 - 2,97 (2 H, m), 3,12 - 3,36 (4 H, m), 3,50 (2 H, s ancho), 3,88 (3 H, s), 4,00 (2 H, s ancho), 4,04 - 4,12 (1 H, m), 4,15 - 4,30 (2 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,41 (1 H, d, J = 6,9 Hz), 7,05 - 7,10 (1 H, m), 7,32 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,34 - 7,37 (2 H, m), 7,43 (1 H, s), 8,01 (2 H, d, J = 8,7 Hz)	480 ([M + H] ⁺)
Ca - 1		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,20 (6 H, d, J = 0,4 Hz), 1,41 - 1,51 (2 H, m), 1,60 - 1,71 (4 H, m), 2,42 - 2,66 (6 H, m), 2,80 - 2,94 (2 H, m), 4,01 (3 H, s), 4,04 - 4,11 (1 H, m), 4,34 (2 H, s), 6,65 - 6,71 (1 H, m), 7,21 - 7,25 (1 H, m), 7,31 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 - 7,42 (1 H, m), 7,54 - 7,58 (1 H, m), 7,92 (2 H, d, J = 8,3 Hz)	496 ([M + H] ⁺)
Ca - 2		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,20 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 2,49 - 2,67 (6 H, m), 2,81 - 2,88 (2 H, m), 3,76 (4 H, s ancho), 4,01 (3 H, s), 4,05 - 4,11 (1 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,63 - 6,69 (1 H, m), 7,23 (1 H, dd, J = 11,0, 8,3 Hz), 7,31 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,38 - 7,42 (1 H, m), 7,54 - 7,58 (1 H, m), 7,93 (2 H, d, J = 8,7 Hz)	98 ([M + H] ⁺)
Ca - 3		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,21 - 1,28 (1 H, m), 1,66 (2 H, d, J = 14,2 Hz), 1,90 - 1,98 (2 H, m), 2,3 - 2,15 (4 H, m), 2,53 - 2,63 (2 H, m), 2,77 - 2,83 (2 H, m), 3,24 (2 H, s ancho), 3,99 (3 H, s), 4,3 - 4,10 (2 H, m), 4,33 (2 H, s), 6,68 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,22 (1 H, dd, J = 10,8, 8,5 Hz), 7,30 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,39 (1 H, ddd, J = 8,5, 4,1, 2,1 Hz), 7,55 (1 H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz), 7,87 - 7,93 (2 H, m)	538 ([M + H] ⁺)
Ca - 4		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,16 - 1,21 (6 H, m), 1,78 - 1,92 (4 H, m), 2,33 - 2,39 (2 H, m), 2,56 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,62 (2 H, d, J = 11,0 Hz), 2,76 (2 H, t, J = 7,3 Hz), 3,97 - 4,01 (3 H, m), 4,07 (1 H, dd, J = 14,2, 6,4 Hz), 4,28 (2 H, d, J = 2,3 Hz), 4,34 (2 H, s), 8,83 - 6,70 (1 H, m), 7,22 (1 H, dd, J = 11,0, 8,3 Hz), 7,30 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (1 H, ddd, J = 8,3, 4,1, 1,8 Hz), 7,53 - 7,57 (1 H, m), 7,88 - 7,93 (2 H, m)	524 ([M + H] ⁺)
Ca - 5		¹ RMN H (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,20 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,86 - 1 - 96 (4 H, m), 2,51 - 2,57 (2 H, m), 2,79 - 2,85 (2 H, m), 3,10 (2 H, s ancho), 3,51 - 3,56 (2 H, m), 3,74 (2 H, d, J = 10,5 Hz), 4,01 (3 H, s), 4,04 - 4,12 (1 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,63 - 6,70 (1 H, m), 7,23 (1 H, dd, J = 10,8, 8,5 Hz), 7,32 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 7,42 (1 H, m), 7,54 - 7,58 (1 H, m), 7,92 (2 H, d, J = 8,7 Hz)	524 ([M + H] ⁺)

[Tabla 1-5]

Cb - 1		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,43 - 1,50 (2 H, m), 1,59 - 1,65 (4 H, m), 2,42 - 2,51 (4 H, m), 2,54 - 2,60 (2 H, m), 2,82 - 2,87 (2 H, m), 3,99 (3 H, s), 4,05 - 4,01 (2 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,48 - 6,55 (1 H, m), 7,21 (1 H, dd, J = 11,0, 8,3 Hz), 7,40 - 7,43 (1 H, m), 7,58 (1 H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,71 (1 H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 8,83 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,45 (1 H, d, J = 2,3 Hz)	497 ([M + H] $^+$)
Cb - 2		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,20 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,53 (4 H, s ancho), 2,00 - 2,66 (2 H, m), 2,85 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 3,70 - 3,77 (4 H, m), 3,99 (3 H, s), 4,06 - 4,13 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 6,46 - 6,51 (1 H, m), 7,21 (1 H, dd, J = 10,8, 8,5 Hz), 7,39 - 7,44 (1 H, m), 7,56 (1 H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz), 7,71 (1 H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 8,05 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 1,8 Hz)	499 ([MH] $^+$)
Cb - 3		RMN H^1 (800 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,18 - 1,21 (6 H, m), 1,86 - 1,96 (2 H, m), 2,72 - 2,88 (8 H, m), 3,72 - 3,77 (2 H, m), 3,81 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 3,98 - 4,00 (3 H, m), 4,05 - 4,13 (1 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,47 - 6,54 (1 H, m), 7,21 (1 H, dd, J = 10,8, 8,5 Hz), 7,38 - 7,44 (1 H, m), 7,56 (1 H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz), 7,71 (1 H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 8,05 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,45 (1 H, d, J = 2,3 Hz)	513 ([M + H] $^+$)
Cb - 4		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,21 - 1,25 (1 H, m), 1,67 (2 H, d, J = 14,2 Hz), 1,88 - 1,98 (2 H, m), 2,2 - 2,15 (4 H, m), 2,64 - 2,63 (2 H, m), 2,77 - 2,84 (2 H, m), 3,21 (2 H, s ancho), 3,99 (3 H, s), 4,03 - 4,13 (2 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,46 - 6,55 (1 H, m), 7,18 - 7,24 (1 H, m), 7,39 - 7,44 (1 H, m), 7,53 - 7,58 (1 H, m), 7,69 - 7,75 (1 H, m), 8,03 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,47 (1 H, d, J = 2,3 Hz)	539 ([M + H] $^+$)
Cb - 5		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,20 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,85 - 1,95 (4 H, m), 2,31 - 2,57 (2 H, m), 2,78 - 2,84 (2 H, m), 3,07 (2 H, s ancho), 3,52 (2 H, d, J = 9,2 Hz), 3,70 (2 H, d, J = 10,1 Hz), 3,99 (3 H, s), 4,05 - 4,13 (1 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,46 - 6,53 (1 H, m), 7,19 - 7,24 (1 H, m), 7,39 - 7,44 (1 H, m), 7,53 - 7,58 (1 H, m), 7,72 - 7,77 (1 H, m), 8,05 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,48 (1 H, d, J = 2,3 Hz)	525 ([M + H] $^+$)
Da - 1		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,15 - 1,21 (6 H, m), 1,82 - 2,05 (4 H, m), 2,23 - 2,34 (2 H, m), 2,59 - 2,68 (2 H, m), 3,11 - 3,18 (2 H, m), 3,25 - 3,31 (2 H, m), 3,58 - 3,65 (2 H, m), 4,03 - 4,11 (1 H, m), 4,32 (2 H, s), 6,35 - 6,41 (1 H, m), 7,28 - 7,35 (3 H, m), 7,79 (1 H, ddd, J = 8,7, 4,1, 2,3 Hz), 7,93 - 8,00 (3 H, m)	500 ([M + H] $^+$)

[Tabla 1-6]

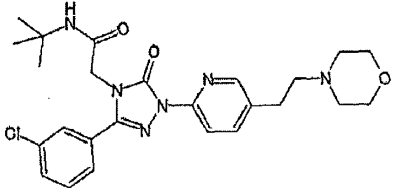
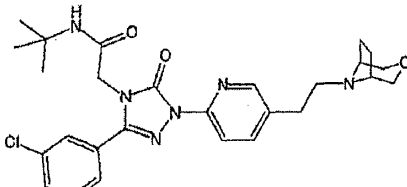
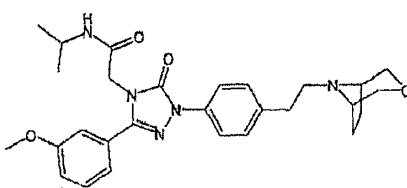
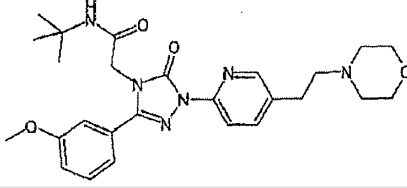
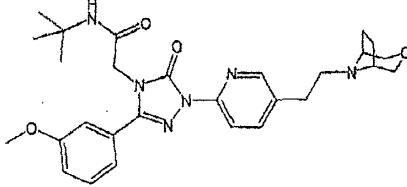
Da - 2		<p>RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,18 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 2,46 - 2,66 (6 H, m), 2,76 - 2,88 (2 H, m), 3,74 (4 H, t, J = 4,6 Hz), 4,01 - 4,12 (1 H, m), 4,31 (2 H, s), 6,44 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,27 - 7,34 (3 H, m), 7,77 - 7,83 (1 H, m), 7,90 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,97 (1 H, dd, J = 6,9, 2,3 Hz)</p>	502 ([M + H] ⁺)
Da - 3		<p>RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,66 (4 H, s ancho), 3,29 - 3,42 (4 H, m), 4,08 (1 H, cd, J = 13,7, 6,7 Hz), 4,32 (2 H, s), 4,73 (4 H, s), 6,41 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 7,22 - 7,28 (2 H, m), 7,31 (1 H, t, J = 8,5 Hz), 7,80 (1 H, ddd, J = 8,5, 4,4, 2,3 Hz), 7,91 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,97 (1 H, dd, J = 6,9, 2,3 Hz)</p>	514 ([M + H] ⁺)
Da - 4		<p>RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,18 (6 H, dd, J = 6,6, 1,1 Hz), 1,46 - 1,54 (2 H, m), 1,86 - 1,96 (2 H, m), 2,67 - 2,73 (2 H, m), 2,74 - 2,86 (4 H, m), 3,65 - 3,70 (1 H, m), 3,71 - 3,76 (1 H, m), 3,77 - 3,85 (2 H, m), 4,02 - 4,13 (1 H, m), 4,29 - 4,35 (2 H, m), 6,46 (1 H, s ancho), 7,26 - 7,33 (2 H, m), 7,43 - 7,48 (1 H, m), 7,76 - 7,83 (1 H, m), 7,86 - 7,94 (2 H, m), 7,94 - 8,00 (1 H, m)</p>	516 ([M + H] ⁺)
Da - 5		<p>RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,18 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,63 - 2,04 (4 H, m), 2,49 - 2,55 (2 H, m), 2,77 - 2,83 (2 H, m), 3,08 (2 H, s ancho), 3,51 (2 H, dd, J = 10,5, 1,8 Hz), 3,72 (2 H, d, J = 10,1 Hz), 4,02 - 4,12 (1 H, m), 4,31 (2 H, s), 6,45 (1 H, d, J = 6,9 Hz), 7,27 - 7,33 (3 H, m), 7,78 - 7,82 (1 H, m), 7,87 - 7,91 (2 H, m), 7,97 (1 H, dd, J = 6,9, 2,3 Hz)</p>	528 ([M + H] ⁺)
Da - 6		<p>RMN H^1 (600 MHz, DMSO - d_6) δ (ppm); 0,97 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,83 - 1,92 (2 H, m), 2,7 - 2,16 (2 H, m), 2,18 - 2,26 (2 H, m), 2,28 - 2,34 (2 H, m), 3,04 (2 H, dd, J = 8,7, 3,7 Hz), 3,09 - 3,19 (2 H, m), 3,70 - 3,77 (1 H, m), 3,81 - 3,90 (2 H, m), 3,96 (1 H, d, J = 5,5 Hz), 4,36 (2 H, s), 4,90 (1 H, d, J = 0,9 Hz), 7,40 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,56 - 7,66 (1 H, m), 7,67 - 7,73 (1 H, m), 7,86 - 7,96 (2 H, m), 8,21 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,28 (1 H, s), 9,40 (1 H, s ancho)</p>	542 ([M + H] ⁺)
Ob - 1		<p>RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,10 - 1,20 (6 H, m), 1,45 (2 H, s ancho), 1,70 - 1,80 (2 H, m), 2,45 (4 H, s ancho), 2,51 - 2,60 (2 H, m), 2,78 - 2,88 (2 H, m), 2,99 - 3,09 (2 H, m), 3,99 - 4,14 (1 H, m), 4,28 - 4,37 (2 H, m), 6,27 - 6,38 (1 H, m), 7,61 - 7,74 (2 H, m), 7,76 - 7,84 (1 H, m), 7,97 - 8,05 (2 H, m), 8,43 (1 H, s)</p>	501 ([M + H] ⁺)

[Tabla 1-7]

Db - 2		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,15 - 1,20 (6 H, m), 2,51 (4 H, s ancho), 2,56 - 2,64 (2 H, m), 2,83 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 3,72 (4 H, t, J = 4,6 Hz), 4,02 - 4,13 (1 H, m), 4,32 (2 H, s), 6,30 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,26 - 7,92 (1 H, m), 1,70 (1 H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,76 - 7,85 (1 H, m), 7,98 - 8,07 (2 H, m), 8,44 (1 H, d, J = 2,3 Hz)	503 ([M + H] ⁺)
Ob - 3		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 3,11 - 3,23 (2 H, m), 3,27 - 3,72 (4 H, m), 3,78 (2 H, d, J = 13,3 Hz), 3,98 - 4,14 (1 H, m), 4,34 (2 H, s), 4,66 - 4,92 (4 H, m), 6,40 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,26 - 7,31 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J = 6,0 Hz), 7,79 - 7,86 (1 H, m), 7,86 - 7,94 (1 H, m), 8,02 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,49 (1 H, s)	515 ([M + H] ⁺)
Db - 4		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 3,11 - 3,23 (2 H, m), 3,27 - 3,72 (4 H, m), 3,78 (2 H, d, J = 13,3 Hz), 3,98 - 4,14 (1 H, m), 4,34 (2 H, s), 4,68 - 4,92 (4 H, m), 6,40 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,26 - 7,31 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J = 6,0 Hz), 7,79 - 7,86 (1 H, m), 7,86 - 7,94 (1 H, m), 8,02 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,49 (1 H, s)	529 ([M + H] ⁺)
Ob - 5		RMN H^1 (600 MHz, $DMSO - d_6$) δ (ppm); 0,97 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,88 (2 H, s), 2,28 (6 H, s), 3,05 (2 H, s ancho), 3,18 (2 H, s ancho), 3,65 - 3,79 (1 H, m), 3,82 - 4,08 (2 H, m), 4,30 (2 H, s), 4,90 (1 H, s ancho), 7,62 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,71 (1 H, s), 7,82 - 7,99 (3 H, m), 8,14 - 8,30 (1 H, m), 8,44 (1 H, s ancho), 8,98 - 9,20 (1 H, m)	543 ([M + H] ⁺)
Ea - 1		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,42 - 1,68 (6 H, m), 2,41 - 2,52 (4 H, m), 2,54 - 2,60 (2 H, m), 2,80 - 2,87 (2 H, m), 4,04 - 4,12 (1 H, m), 4,34 (2 H, s), 6,41 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,30 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,67 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,79 - 7,84 (1 H, m), 7,90 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 8,16 - 8,21 (2 H, m)	473 ([M + H] ⁺)
Ea - 2		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_2$) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 2,53 (4 H, s ancho), 2,59 - 2,64 (2 H, m), 2,81 - 2,86 (2 H, m), 3,74 (4 H, t, J = 4,6 Hz), 4,08 (1 H, cd, J = 13,8, 6,9 Hz), 4,34 (2 H, s), 6,38 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,30 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,65 - 7,69 (1 H, m), 7,80 - 7,83 (1 H, m), 7,91 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 8,16 - 8,20 (2 H, m)	475 ([M + H] ⁺)

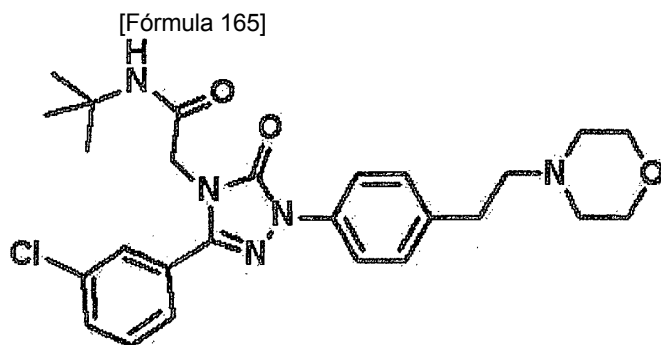
[Tabla 1-8]

Ea - 3		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,20 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,61 - 2,69 (4 H, m), 3,35 (4 H, s), 4,08 (1 H, cd, J = 13,7, 6,7 Hz), 4,34 (2 H, s), 4,73 (4 H, s), 6,38 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,25 - 7,29 (2 H, m), 7,68 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,82 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,91 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 8,17 - 8,20 (2 H, m)	487 ([M + H] ⁺)
---------------	--	---	-----------------------------

Ad - 17		RMN H ¹ (800 MHz, DMSO - d ₆) δ (ppm); 1,18 (9 H, s), 3,7 - 3,17 (4H, m), 3,32 - 3,45 (2H, m), 3,51 (2 H, d, J = 12,4 Hz), 3,74 - 3,81 (2 H, m), 4,00 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 4,38 (2 H, s), 7,57 - 7,62 (1 H, m), 7,64 - 7,69 (2 H, m), 7,69 - 7,72 (1 H, m), 7,92 (1 H, dd, J = 8,7, 2,5 Hz), 7,96 - 8,02 (2 H, m), 8,46 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 10,73 - 10,81 (1 H, m)	499 ([M + H] ⁺),
Ad - 18		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO - d ₆) δ (ppm); 1,18 (9 H, s), 2,00 - 2,07 (2H, m), 2,17 - 2,25 (2 H, m), 3,12 - 3,19 (2 H, m), 3,21 - 3,26 (2 H, m), 3,74 (2 H, d, J = 11,1 Hz), 3,99 - 4,08 (4 H, m), 4,38 (2 H, s), 7,57 - 7,62 (1 H, m), 7,64 - 7,73 (3 H, m), 7,93 - 8,03 (3 H, m), 8,46 - 8,51 (1 H, m), 10,42 (1 H, s ancho)	525 ([M + H] ⁺),
Ba - 3		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,18 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,85 - 1,94 (4 H, m), 2,50 - 2,58 (2 H, m), 2,78 - 2,83 (2 H, m), 3,09 (2 H, s ancho), 3,53 (2 H, d, J = 10,1 Hz), 3,73 (2 H, d, J = 10,1 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,08 (1 H, cd, J = 13,8, 6,9 Hz), 4,36 (2 H, s), 6,54 (1 H, d, J = 6,9 Hz), 7,08 (1 H, dd, J = 0,9, 2,3 Hz), 7,30 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 7,35 - 7,39 (2 H, m), 7,41 - 7,45 (1 H, m), 7,93 (2 H, d, J = 8,7 Hz)	506 ([M + H] ⁺),
Bd - 1		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO - d ₆) δ (ppm); 1,19 (9 H, s), 3,13 (4 H, m, J = 8,7 Hz), 3,30 - 3,46 (3 H, m), 3,48 - 3,54 (2 H, m), 3,72 - 3,79 (2 H, m), 3,81 (3 H, s), 4,01 (1 H, m, J = 2,1 Hz), 4,34 (2 H, s), 7,14 - 7,17 (1 H, m), 7,19 - 7,25 (2 H, m), 7,45 - 7,49 (1 H, m), 7,92 (1 H, dd, J = 8,7, 2,5 Hz), 7,95 (1 H, s), 7,99 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 10,62 [1 H, a, s.)	495 ([M + H] ⁺),
Bd - 2		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO - d ₆) δ (ppm); 1,19 (9 H, s), 2,1 - 2,7 (2 H, m), 2,18 - 2,25 (2 H, m), 3,10 - 3,16 (2 H, m), 3,22 - 3,39 (2 H, m), 3,75 (2 H, d, J = 11,1 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,97 (2 H, d, J = 12,4 Hz), 4,3 - 4,8 (2 H, m), 4,34 (2 H, s), 7,16 (1 H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,19 - 7,24 (2 H, m), 7,47 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 7,92 - 7,96 (2 H, m), 7,96 - 8,00 (1 H, m), 8,46 - 8,51 (1 H, m), 10,12 (1 H, s ancho)	521 ([M + H] ⁺),

Síntesis del Ejemplo Ad-1: N-Terc-Butil-2-[3-(3-clorofenil)-1-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida

5



10 Una mezcla del compuesto (36 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-P1, terc-butilamina (0,086 ml), HATU (0,046 g), DIEA (0,028 ml) y DMF (1,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se separó entre una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y acetato de etilo (20 ml), y la capa acuosa se

extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se filtró a través de un separador de fases, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil: 10 g, fase móvil: CHCl₃/MeOH = 100/0 a 96/4 (v/v)). El sólido resultante se lavó con n-hexano y se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (9 mg, sólido incoloro).

5 MS (ESI pos.) m/z: 498 ([M + H]⁺).

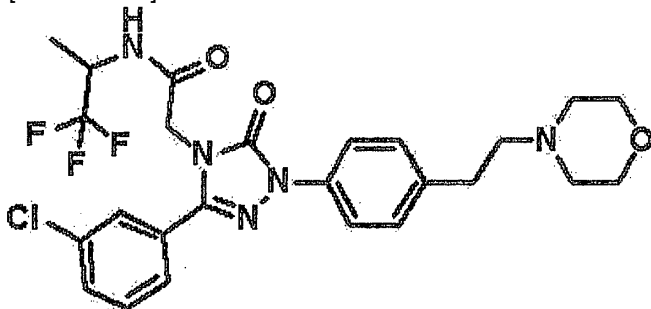
RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,37 (9H, s), 2,50-2,69 (6H, m), 2,81-2,88 (2H, m), 3,73-3,79 (4H, m), 4,30 (2H, s), 6,30-6,33 (1H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 7,45-7,53 (2H, m), 7,73-7,76 (1H, m), 7,81-7,83 (1H, m), 7,91-7,95 (2H, m).

Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo Ad-1:

10

Ejemplo Ad-2: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-P1 y 1,1,1-trifluoropropano-2-amina)

15 [Fórmula 166]



MS (ESI pos.) m/z: 538 ([M + H]⁺).

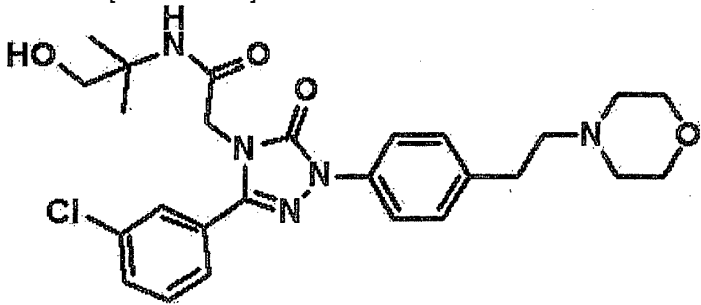
RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,37 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,49-2,57 (4H, m), 2,62 (2H, d, J = 8,3 Hz), 2,82-2,86 (2H, m), 3,75 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,43 (2H, s), 4,66-4,74 (1H, m), 7,4-7,9 (1H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 7,46-7,51 (1H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,66-7,69 (1H, m), 7,80-7,83 (1H, m), 7,89-7,93 (2H, m).

20

Ejemplo Ad-3: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-P1 y 2-amino-2-metil-1-ol)

25

[Fórmula 167]



MS (ESI pos.) m/z: 514 ([M + H]⁺).

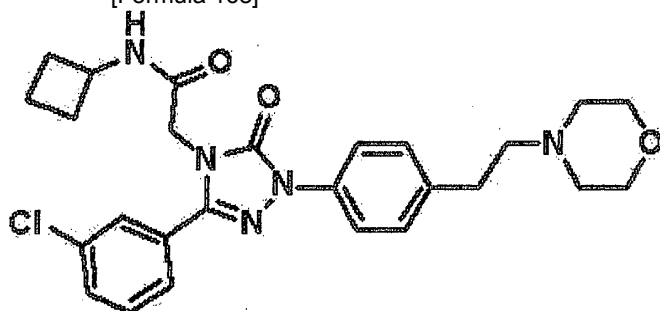
RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,33 (6H, s), 2,49-2,56 (4H, m), 2,58-2,64 (2H, m), 2,81-2,86 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,75 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,35 (2H, s), 6,57-6,60 (1H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 7,46-7,50 (1H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,68-7,72 (1H, m), 7,78-7,81 (1H, m), 7,89-7,93 (2H, m).

30

Ejemplo Ad-4: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-ciclobutilacetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-P1 y ciclobutanamina)

35

[Fórmula 168]

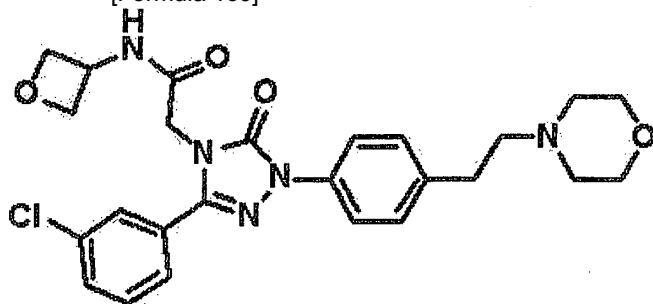


MS (ESI pos.) m/z: 496 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,65-2,02 (4H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,50-2,57 (4H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 2,81-2,87 (2H, m), 3,75 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,98-4,43 (3H, m), 6,87 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,28-7,32 (2H, m), 7,45-7,54 (2H, m), 7,71-7,76 (1H, m), 7,84-7,86 (1H, m), 7,90-7,94 (2H, m).

Ejemplo Ad-5: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(oxetano-3-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-P1 y oxetano-3-amina)

[Fórmula 169]

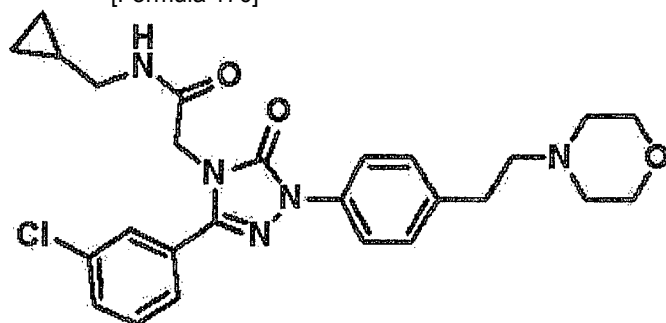


MS (ESI pos.) m/z: 498 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2,49-2,57 (4H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 2,81-2,87 (2H, m), 3,75 (4H, t, J = 4,4 Hz), 4,41 (2H, s), 4,56 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,92 (2H, t, J = 7,3 Hz), 5,03-5,09 (1H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,47-7,50 (1H, m), 7,51-7,56 (2H, m), 7,69-7,72 (1H, m), 7,82-7,85 (1H, m), 7,89-7,93 (2H, m).

Ejemplo Ad-6: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(ciclopropilmetil)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-P1 y 1-ciclopropilmetanamina)

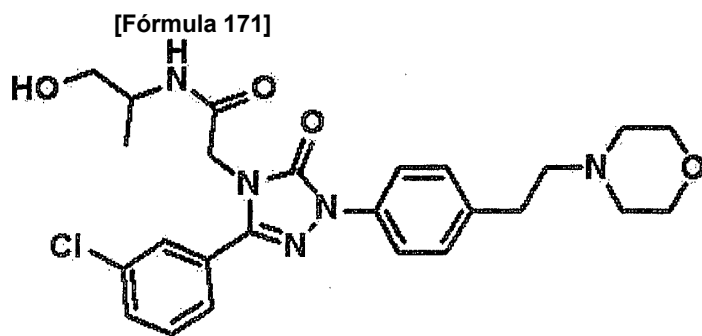
[Fórmula 170]



MS (ESI pos.) m/z: 496 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 0,20-0,25 (2H, m), 0,50-0,55 (2H, m), 0,94-1,01 (1H, m), 2,49-2,57 (4H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 2,81-2,87 (2H, m), 3,17 (2H, dd, J = 7,1, 5,7 Hz), 3,75 (4H, t, J = 4,4 Hz), 4,40 (2H, s), 6,67-6,75 (1H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,73-7,77 (1H, m), 7,84-7,88 (1H, m), 7,90-7,95 (2H, m).

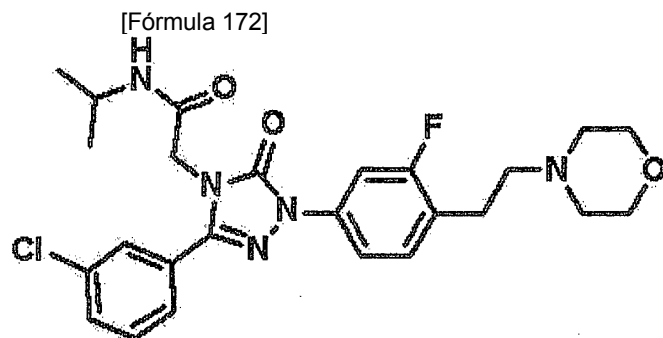
Ejemplo Ad-20: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-P1 y DL-alaninol)



MS (ESI pos.) m/z: 500 ([M + H]⁺).

5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 0,97 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,40-2,46 (4H, m), 2,51-2,55 (2H, m), 2,74-2,80 (2H, m), 3,16-3,22 (1H, m), 3,26-3,31 (1H, m), 3,54-3,61 (4H, m), 3,67-3,76 (1H, m), 4,42 (2H, s), 4,71 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,32-7,39 (2H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 7,63-7,69 (2H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 7,83-7,89 (2H, m), 8,17 (1H, d, J = 8,3 Hz).

10 Síntesis del Ejemplo Ad-7: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida



15 En un flujo de gas nitrógeno, una suspensión del compuesto (80 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-Q2, Ejemplo de Referencia P-R1-1 (82 mg), yoduro de cobre (52 mg), fosfato tripotásico (115 mg), y trans-(1R, 2R)-N,N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,04 ml) en 1,4-dioxano (4 ml) se agitó a una temperatura exterior de 80°C durante 2 días. Después de enfriar, se añadió amoníaco acuoso al 20%, seguido de extracción con tolueno (que contenía EtOAc al 10%). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El desecante se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP KP-NH: 28 g, eluyente: n-hexano/CHCl₃ = 80/20 a 0/100 (v/v)). El compuesto resultante se lavó con una mezcla disolvente (n-hexano/EtOAc = 6/1 (v/v)), y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (3 mg, polvo incoloro).

20 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,19 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,53 (4H, s.), 2,58-2,63 (2H, m), 2,82-2,88 (2H, m), 3,74 (4H, t, J = 4,3 Hz), 4,6-4,12 (1H, m), 4,34 (2H, s), 6,27 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,21-7,32 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,51-7,54 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,76-7,80 (2H, m), 7,84 (1H, t, J = 1,9 Hz).

MS (ESI pos.) m/z: 502 ([M + H]⁺).

30 Los siguientes compuestos se sintetizaron como en el Ejemplo Ad-7:

Ejemplo Ad-8: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q2 y el Ejemplo de Referencia P-R1-2),

35 Ejemplo Ad-9: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q2 y el Ejemplo de Referencia P-R2-1),

Ejemplo Ad-10: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q2 y el Ejemplo de Referencia P-R2-2),

40 Ejemplo Ad-11: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{2-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q2 y el Ejemplo de Referencia P-R3-1),

Ejemplo Ad-12: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{2-metoxi-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q2 y el Ejemplo de Referencia

P-R4-1),

Ejemplo Ad-13: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q2 y el Ejemplo de Referencia P-S1),

Ejemplo Ad-14: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q2 y el Ejemplo de Referencia P-R5-2),

Ejemplo Ad-15: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q2 y el Ejemplo de Referencia P-R6-1),

Ejemplo Ad-16: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q2 y el Ejemplo de Referencia P-R6-2),

Ejemplo Ia-1: 2-(3-[3-(Metilsulfonil)fenil]-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q1 y 4-[2-(4-bromofenil)etil]morfolina),

Ejemplo Bd-3: N-Terc-Butil-2-[3-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q4 y el Ejemplo de Referencia P-R5-2),

Ejemplo Bd-4: N-Terc-Butil-2-[3-(3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q4 y el Ejemplo de Referencia P-R6-2),

Ejemplo Cd-2: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q3 y el Ejemplo de Referencia P-R5-2),

Ejemplo Cd-3: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q3 y el Ejemplo de Referencia P-R6-2),

Ejemplo Cd-4: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q3 y 1-[(4-bromofenil)metil]-4-metilpiperazina),

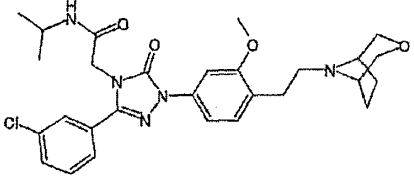
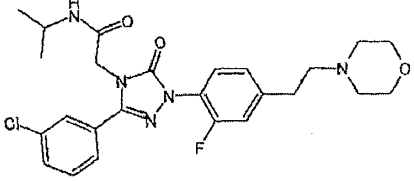
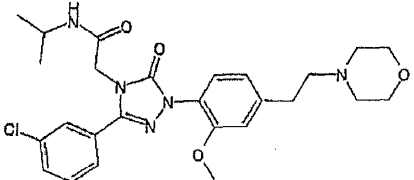
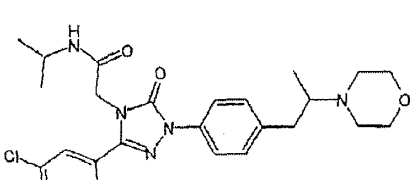
Ejemplo Ja-1: 2-[3-(6-Metoxipiridin-2-il)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q5 y 4-[2-(4-bromofenil)etil]morfolina), y

Ejemplo Ja-2: 2-[3-(6-Metoxipiridin-2-il)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida (Síntesis a partir del Ejemplo de Referencia P-Q5 y el Ejemplo de Referencia P-R7-1).

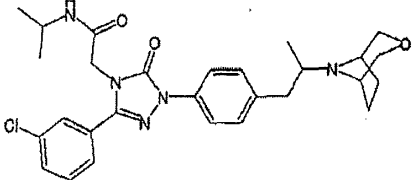
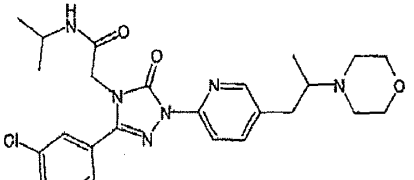
Los resultados de RMN H^1 y MS de los Ejemplos Ad-8 a Ad-16, Ia-1, Bd-3, Bd-4, Cd-2 a Cd-4, Ja-1, y Ja-2 se muestran en las Tablas 2-1 a 2-3.

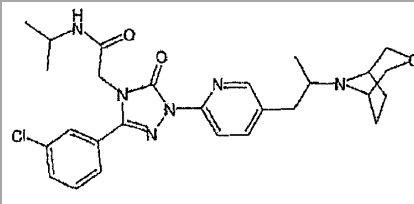
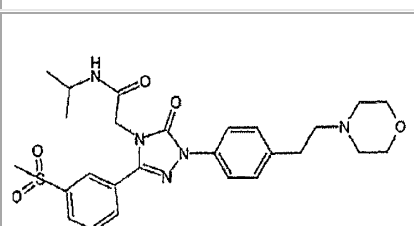
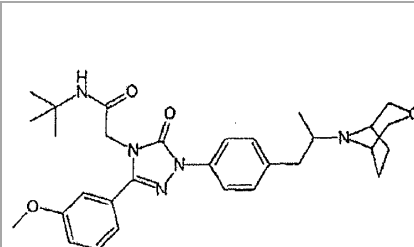
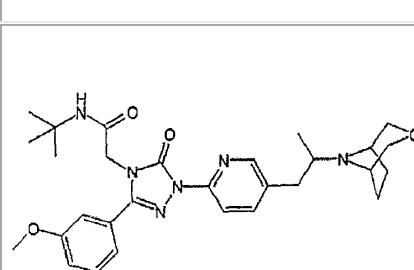
[Tabla 2-1]

Ejemplo	Estructura	RMN H^1	MS (ESI pos.) m/z
Ad - 8		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,85 - 1,94 (4 H, m), 2,51 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,82 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 3,08 (2 H, br. s.), 3,52 (2 H, d, J = 9,5 Hz), 3,71 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 4,09 (1 H, cd, J = 13,9, 6,8 Hz), 4,34 (2 H, s), 6,28 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 7,28 - 7,33 (1 H, m), 7,46 7,50 (1 H, m), 7,51 7,54 (1 H, m), 7,73 - 7,79 (3 H, m), 7,84 (1 H, t, J = 1,7 Hz)	528 ([M + H] ⁺).
Ad - 9		RMN H^1 (600 M Hz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,5,2,60 (6 H, m), 2,80 - 2,86 (2 H, m), 3,75 (4 H, t, J = 4,3 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,06 - 4,13 (1 H, m), 4,34 (2 H, s), 6,34 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 - 7,40 (1H, m), 7,51 - 7,55 (2 H, m), 7,57 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,78 (1 H, dt, J = 7,5, 1,4 Hz), 7,85 (1 H, t, J = 1,7 Hz)	514 ([M + H] ⁺).
Ad - 10		RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,83 - 1,95 (4 H, m), 2,45 - 2,51 (2 H, m), 2,77 - 2,84 (2 H, m), 3,13 (2 H, s)	540 ([M + H] ⁺).

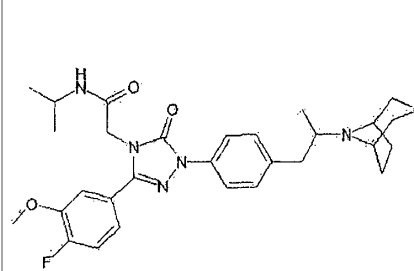
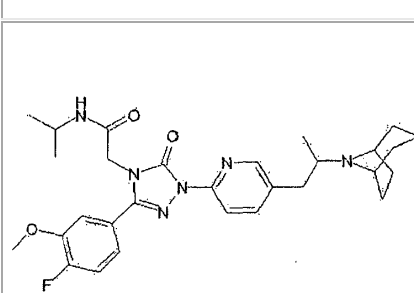
Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	MS (ESI pos.) m/z
		ancho), 3,53 (2 H, d, J = 9,9 Hz), 3,75 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,09 (1 H, cd, J = 13,4, 6,7 Hz), 4,34 (2 H, s), 6,34 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 7,22 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 - 7,50 (1 H, m), 7,50 - 7,55 (2 H, m), 7,57 (1 H, s), 7,75 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,85 (1 H, s)	
Ad - 11		RMN H ¹ (600 M Hz, CDCl ₃) δ (ppm): 1,18 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 2,52 (4 H, s ancho), 2,59 2,64 (2 H, m), 2,82 - 2,87 (2 H, m), 3,74 (4 H, t, J = 4,5 Hz), 4,04 - 4,13 (1 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,47 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 7,09 - 7,14 (2 H, m), 7,43 - 7,53 (3 H, m), 7,70 (1 H, dt, J = 7,5, 1,4 Hz), 7,85 (1 H, t, J = 1,9 Hz)	502 ([M + H] ⁺).
Ad - 12		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,18 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,53, (4 H, s ancho), 2,59 - 2,65 (2 H, m), 2,82 2,87 (2 H, m), 3,72 - 3,78 (4 H, m), 3,88 (3 H, s), 4,06 - 4,12 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 6,70 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 6,89 - 6,92 (2 H, m), 7,34 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,43 - 7,51 (2 H, m), 7,76 (1 H, dt, J = 7,4, 1,4 Hz), 7,87 (1 H, t, J = 1,7 Hz)	514 ([M + H] ⁺),
Ad - 13		RMN H ¹ (600 M Hz, CDCl ₃) δ (ppm); 0,97 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,19 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,48 (1 H, dd, J = 13,4, 9,3 Hz), 2,58 - 2,66 (4 H, m), 2,75 - 2,82 (1 H, m), 3,01 (1 H, dd, J = 13,2, 5,0 Hz), 3,73 (4 H, t, J = 4,3 Hz), 4,05 - 4,13 (1 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,40 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 7,24 - 7,28 (2 H, m), 7,45 - 7,49 (1 H, m), 7,50 - 7,53 (1 H, m), 7,75 (1H, H, dt, J = 7,7, 1,3 Hz), 7,86 (1 H, t, J = 1,7 Hz), 7,92 (2 H, d, J = 8,7 Hz)	498 ([M + H] ⁺)

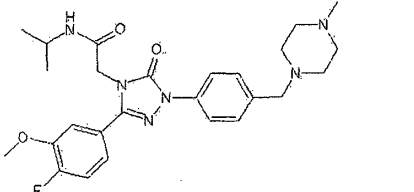
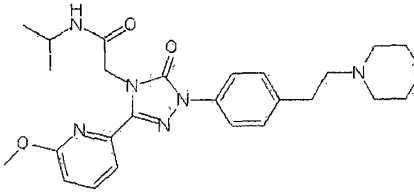
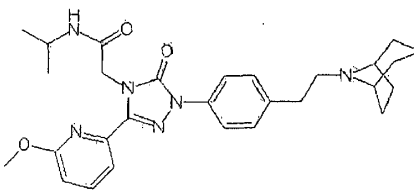
[Tabla 2-2]

Ad - 14		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 0,93 (3 H, d, J = 6,2 Hz), 1,20 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,77 - 1,86 (1 H, m), 1,88 - 2,00 (3 H, m), 2,46 (1 H, dd, J = 13,4, 8,9 Hz), 2,52 - 2,59 (1H, m), 3,00 (1 H, dd, J = 13,4, 3,5 Hz), 3,32 - 3,37 (1 H, m), 3,43 - 3,48 (1 H, m), 3,53 - 3,59 (2 H, m), 3,78 (2 H, dd, J = 10,3, 4,5 Hz), 4,06 - 4,14 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 6,36 - 6,43 (1 H, m), 7,22 - 7,30 (2 H, m), 7,46 - 7,51 (1 H, m), 7,51 - 7,65 (1H, m), 7,74 - 7,78 (1 H, m), 7,85 - 7,88 (1 H, m), 7,93 (2 H, d, J = 8,3 Hz)	524 ([M + H] ⁺)
Ad - 15		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,00 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,18 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,51 - 2,68 (3 H, m), 2,60 - 2,66 (2 H, m), 2,75 - 2,82 (1 H, m), 2,93 (1 H, dd, J = 13,6, 6,2 Hz), 3,66 - 3,74 (4 H, m), 4,07 - 4,13 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 6,26 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,44 - 7,48 (1 H, m), 7,50 - 7,53 (1 H, m), 7,67 (1 H, dd, J = 8,3, 2,5 Hz), 7,75 (1 H, dd, J = 8,9, 1,4 Hz), 7,89 (1 H, t, J = 1,7 Hz), 8,05 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,42 (1 H, d, J = 2,1 Hz)	499 ([M + H] ⁺)
Ad - 16		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 0,91 (3 H, d, J = 5,8 Hz), 1,18 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,75 - 1,83 (1 H, m), 1,88 - 1,97 (3 H, m), 2,56 - 2,64 (525 ([M + H] ⁺).

		2 H, m), 2,84 - 2,90 (1 H, m), 3,28 (1 H, d, J = 5,4 Hz), 3,41 (1 H, s ancho), 3,51 - 3,58 (2 H, m), 3,70 - 3,78 (2 H, m), 4,06 - 4,14 (1 H, m), 4,36 (2 H, s), 6,26 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,47 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,50 - 7,53 (1 H, m), 7,70 (1 H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 7,73 - 7,77 (1 H, m), 7,89 (1 H, t, J = 1,7 Hz), 8,05 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 2,1 Hz)	
la - 1		RMN H ¹ (600 M Hz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,19 (6 H, d, J = 8,6 Hz), 2,53 (4 H, br. S.), 2,59 - 2,65 (2 H, m), 2,61 - 2,87 (2 H, m), 3,18 (3 H, s), 3,75 (4 H, t, J = 4,3 Hz), 4,04 - 4,13 (1 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,41 (1 H, d, J = 7,0 Hz), 7,31 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,77 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,93 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 8,12 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,22 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 8,43 (1 H, s)	528 ([M + H] ⁺)
Bd - 3		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 0,94 (3 H, d, J = 5,8 Hz), 1,37 (9 H, s), 1,77 - 1,87 (1 H, m), 1,88 - 2,00 (3 H, m), 2,42 - 2,49 (1 H, m), 2,52 - 2,60 (1 H, m), 2,97 - 3,03 (1 H, m), 3,32 - 3,37 (1H, m), 3,43 - 3,48 (1 H, m), 3,53 - 3,59 (2 H, m), 3,74 - 3,81 (2 H, m), 3,89 (3 H, s), 4,32 (2 H, s), 6,46 (1 H, s ancho), 7,07 - 7,11 (1 H, m), 7,22 - 7,29 (2 H, m), 7,34 - 7,36 (1 H, m), 7,38 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,42 - 7,47 (1 H, m), 7,95 (2 H, d, J = 8,3 Hz)	534 ([M + H] ⁺).
Bd - 4		RMN H ¹ (600 M Hz, CDCl ₃) δ (ppm); 0,92 (3 H, d, J = 5,8 Hz), 1,37 (9 H, s), 1,75 - 1,84 (1 H, m), 1,89 - 1,97 (3 H, m), 2,56 - 2,64 (2 H, m), 2,84 - 2,92 (1 H, m), 3,27 - 3,32 (1 H, m), 3,39 - 3,45 (1 H, m), 3,52 - 3,60 (2 H, m), 3,70 - 3,80 (2 H, m), 3,88 (3 H, s), 4,32 (2 H, s), 6,27 - 8,34 (1 H, m), 7,06 - 7,11 (1 H, m), 7,34 - 7,37 (1 H, m), 7,37 - 7,45 (2 H, m), 7,68 - 7,72 (1 H, m), 8,07 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 2,1 Hz)	535 ([M + H] ⁺),

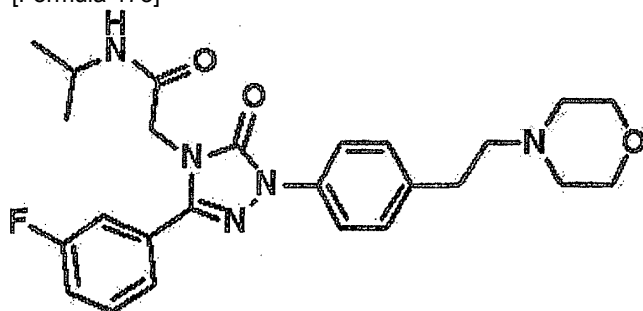
[Tabla 2-3]

Cd - 2		RMN H ¹ (500 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 0,94 (3 H, d, J = 6,2 Hz), 1,20 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,78 - 1,67 (1H, m), 1,88 - 1,99 (3 H, m), 2,43 - 2,60 (1 H, m), 2,63 - 2,61 (1 H, m), 2,97 - 3,03 (1H, m), 3,32 - 3,37 (1 H, m), 3,43 - 3,48 (1 H, m), 3,53 - 3,59 (2 H, m), 3,77 (2 H, dd, J = 10,7, 5,0 Hz), 4,01 (3 H, s), 4,05 - 4,12 (1 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,62 - 6,69 (1 H, m), 7,23 (1 H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 7,25 - 7,29 (2 H, m), 7,40 (1 H, ddd, J = 8,4, 4,2, 2,3 Hz), 7,66 (1 H, dd, J = 7,8, 2,1 Hz), 7,93 (2 H, d, J = 8,3 Hz)	538 ([M + H] ⁺)
Cd - 3		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 0,92 (3 H, d, J = 5,8 Hz), 1,20 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,74 - 1,85 (1 H, m), 1,88 - 1,98 (3 H, m), 2,56 - 2,67 (2 H, m), 2,84 - 2,92 (1 H, m), 3,26 - 3,32 (1 H, m), 3,39 - 3,44 (1 H, m), 3,51 - 3,60 (2 H, m), 3,70 - 3,79 (2 H, m), 3,99 (3 H, s), 4,06 - 4,13 (1 H, m), 4,35 (2 H, s), 6,44 - 6,52 (1 H, m), 7,21 (1 H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 7,39 - 7,44 (1 H, m), 7,56 (1 H; dd, J = 7,8, 2,1 Hz), 7,69 - 7,74 (1H, m), 8,05 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 2,1 Hz)	539 ([M + H] ⁺).

Cd - 4		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO - d ₆) δ (ppm); 0,97 - 1,02 (6 H, m), 2,14 (3 H, s), 2,26 - 2,43 (8 H, m), 3,47 (2 H, s), 3,74 - 3,82 (1 H, m), 3,89 (3 H, s), 4,38 (2 H, s), 7,24 - 7,29 (1 H, m), 7,37 - 7,43 (3 H, m), 7,46 - 7,49 (1 H, m), 7,88 - 7,93 (2 H, m), 8,16 - 8,22 (1H, m)	497 ([M + H] ⁺)
Ja - 1		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,08 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,47 - 2,69 (6 H, m), 2,81 - 2,91 (2 H, m), 3,71 - 3,81 (4 H, m), 3,98 (3 H, s), 4,01 - 4,10 (1 H, m), 5,03 (2 H, s), 5,62 - 5,71 (1 H, m), 6,81 - 6,88 (1 H, m), 7,31 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,67 - 7,74 (1 H, m), 7,75 - 7,81 (1 H, m), 7,99 (2 H, d; J = 8,7 Hz)	401 ([M + H] ⁺).
Ja-2		RMN H ¹ (600 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); 1,08 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,82 - 2,00 (4 H, m), 2,47 - 2,61 (2 H, m), 2,75 - 2,88 (2 H, m), 3,3 - 3,16 (2 H, m), 3,50-3,68 (2 H, m), 3,68 - 3,81 (2 H, m), 3,98 (3 H, s), 4,01 - 4,10 (1 H, m), 5,03 (2 H, s), 5,64-5,71 (1 H, m), 6,79 - 6,89 (1 H, m), 7,32 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,68 - 7,75 (1 H, m), 7,75 - 7,80 (1 H, m), 7,98 (2 H, d, J = 8,3 Hz)	507 ([M + H] ⁺).

Síntesis del Ejemplo Fa-1: 2-[3-(3-Fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

5 [Fórmula 173]



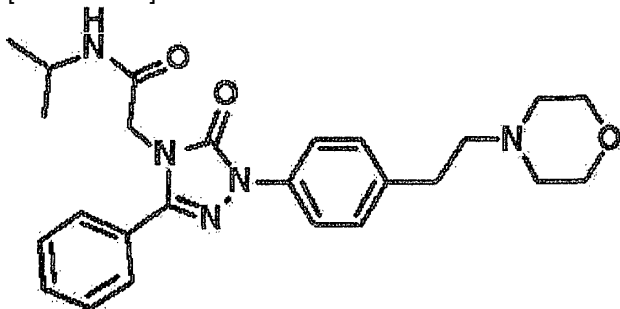
Se añadieron K₂CO₃ (150 mg) y 2-bromo-N-(propan-2-il)acetamida (147 mg) a una suspensión del compuesto (200 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-N1 en DMF (4,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14,5 horas. Se añadieron a la disolución de reacción agua y CHCl₃, y a continuación se separaron entre agua y CHCl₃, y la capa acuosa se extrajo con CHCl₃. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄. El desecante se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice gel dos veces (Cartucho SNAP HP-SIL: 25 g, fase móvil: CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 99/1/0,1 a 95/5/0,5 (v/v/v) y Cartucho SNAP HP-SIL: 50 g, fase móvil: CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 99/1/0,1 a 95/5/0,5 (v/v/v)). La fracción resultante se concentró y se agitó en n-hexano/EtOAc = 6/1 (v/v, 5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (138 mg, sólido incoloro).

MS (ESI pos.) m/z: 468 ([M + H]⁺),
 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,18 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,53 (4H, s), 2,59-2,64 (2H, m), 2,81-2,86 (2H, m), 3,75 (4H, t, J = 4,8 Hz), 4,09 (1H, cd, J = 14,2, 6,6 Hz), 4,36 (2H, s), 6,41 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,22 - 7,27 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (1H, td, J = 8,0, 5,5 Hz), 7,60 (1H, dt, J = 9,2, 2,1 Hz), 7,63-7,66 (1H, m), 7,91-7,95 (2H, m).

Síntesis del Ejemplo Ga-1: 2-(1-{4-[2-(Morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-(propan-2-il)acetamida

25

[Fórmula 174]



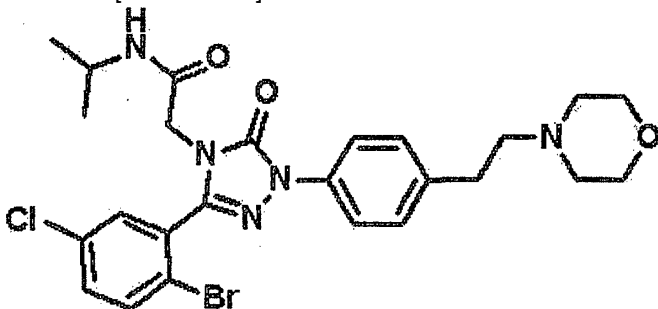
5 Una mezcla del compuesto (100 mg) preparado en el Ejemplo Aa-1, Pd-C al 10% (0,020 g), trietilamina (0,035 ml) y MeOH (2 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La materia insoluble se eliminó a través de Celite (marca registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (89 mg, sólido incoloro).

MS (ESI pos.) m/z: 450 ([M + H]⁺).

10 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 0,99 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,43 (4H, s), 2,51-2,56 (2H, m), 2,70-2,81 (2H, m), 3,52-3,65 (4H, m), 3,70-3,85 (1H, m), 4,35 (2H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,48-7,61 (3H, m), 7,64-7,72 (2H, m), 7,82-7,95 (2H, m), 8,8-8,22 (1H, m).

15 Síntesis del Ejemplo Ha-1: 2-[3-(2-Bromo-5-clorofenil)-1-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Fórmula 175]

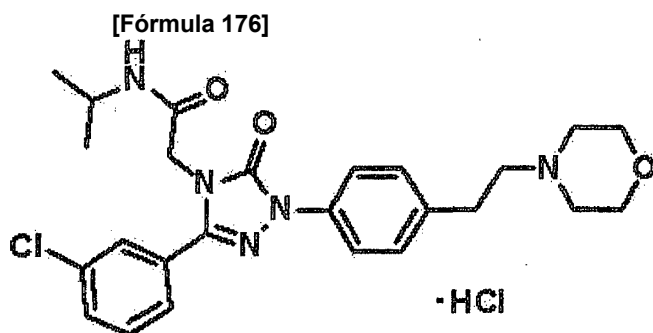


20 Se añadió 2-bromo-N-(propan-2-il)acetamida (470 mg) a una suspensión del compuesto (1,10 g) preparado en el Ejemplo de Referencia P-Q1 y K₂CO₃ anhidro (656 mg) en DMF (22 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16,5 horas. Se añadieron a la disolución de reacción agua y CHCl₃, y a continuación se separaron entre agua y CHCl₃, y la capa acuosa se extrajo con CHCl₃. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y el desecante se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-SIL: 50 g, fase móvil: CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 99/1/0,1 a 95/5/0,5 (v/v/v)) dos veces. El sólido resultante se agitó en una mezcla disolvente (15 ml, EtOAc/n-hexano = 1/6 (v/v)) a temperatura ambiente, a continuación se recogió mediante filtración, y se secó para proporcionar el compuesto del título (749 mg, sólido incoloro).

25 MS (ESI pos.) m/z: 562, 564 ([M + H]⁺).

30 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,11 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,53 (4H, s), 2,58-2,63 (2H, m), 2,80-2,85 (2H, m), 3,74 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,95-4,03 (1H, m), 4,20 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,7-2,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,7 Hz).

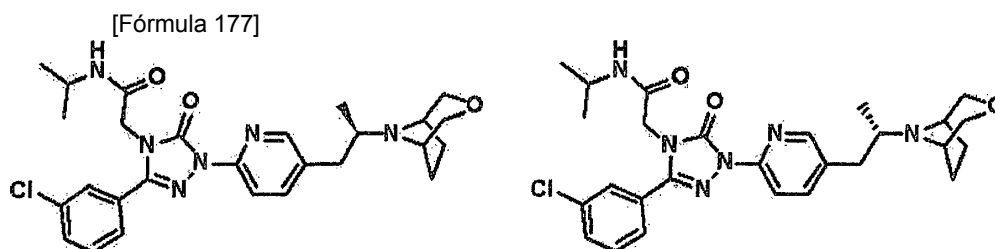
35 Ejemplo Aa-15: Hidrocloruro de 2-[3-(3-clorofenil)-1-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida



Se añadió una disolución de HCl 4 M en EtOAc al compuesto (550 mg) preparado en el Ejemplo Aa-1, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se destiló azeotrópicamente con EtOAc dos veces. El residuo se lavó con Et₂O. El sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (575 mg, sólido incoloro).

RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 1,00 (6H, d, J = 6,5 Hz), 3,03-3,16 (4H, m), 3,34-3,41 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,71-3,82 (3H, m), 3,97-4,04 (2H, m), 4,39 (2H, s), 7,42 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,57-7,62 (1H, m), 7,64-7,70 (2H, m), 7,72-7,75 (1H, m), 7,96 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8,22-8.28 (1H, m), 10,52-10,64 (1H, m).

Síntesis del Ejemplo Ad-19-1: (-)-2-[3-(3-Clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida y Ejemplo Ad-19-2: (+)-2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida



Se llevó a cabo la resolución racémica del compuesto (50 mg) preparado en el Ejemplo Ad-16.

Condiciones de fraccionamiento
Disolvente: n-hexano/EtOH = 100/0 a 85/15 (v/v)
Columna: CHIRALPAK AD
Velocidad de flujo: 5 ml/min

El compuesto (5 × 10 mg/EtOH 1 ml) preparado en el Ejemplo Ad-16 se aplicó a la columna. Cada fracción se recogió mediante un colector de fracciones (modo de tiempo) para producir el compuesto del título: Ad-19-1 (pico a un tiempo de retención más corto, 11 mg, compuesto amorfo incoloro) y el compuesto del título: Ad-19-2 (pico a un tiempo de retención más largo, 10 mg, compuesto oleoso de color amarillo claro).

Ejemplo Ad-19-1: $[\alpha]_D^{27} = -2,26^\circ$ (c = 0,2, MeOH)

Tiempo de retención: 13,486 min

MS (ESI pos.) m/z: 525 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 0,92 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,19 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,75-1,84 (1H, m), 1,93 (3H, s), 2,56-2,65 (2H, m), 2,84-2,92 (1H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,39-3,45 (1H, m), 3,53-3,59 (2H, m), 3,70-3,79 (2H, m), 4,7-4,15 (1H, m), 4,37 (2H, s), 6,23-6,30 (1H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,68-7,73 (1H, m), 7,74-7,78 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,43-8,46 (1H, m).

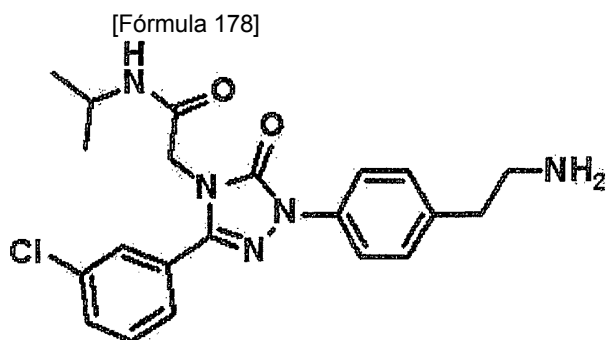
Ejemplo Ad-19-2: $[\alpha]_D^{28} = +1,94^\circ$ (c = 0,2, MeOH)

Tiempo de retención: 16,008 min

MS (ESI pos.) m/z: 525 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 0,91 (3H, d, J = 5,8 Hz), 1,19 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,80 (1H, dd, J = 11,1, 6,2 Hz), 1,88-1,98 (3H, m), 2,54-2,66 (2H, m), 2,84-2,92 (1H, m), 3,30 (1H, d, J = 5,8 Hz), 3,42 (1H, s ancho), 3,52-3,60 (2H, m), 3,69-3,80 (2H, m), 4,11 (1H, dd, J = 13,6, 6,6 Hz), 4,37 (2H, s), 6,29 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,44-7,49 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,70 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,90 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Síntesis del Ejemplo Ad-21: 2-[3-(3-Clorofenil)-1-[4-(2-aminoetil)fenil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

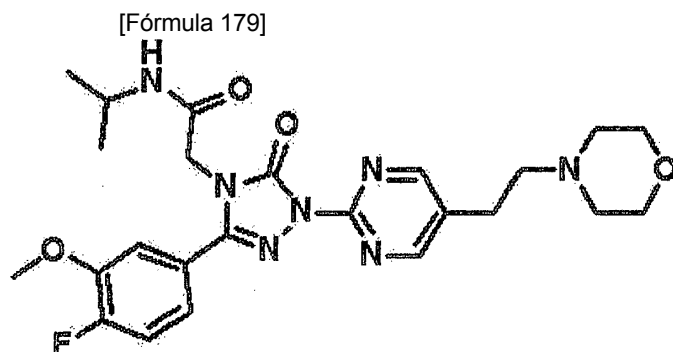


5 Se añadió una disolución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,80 ml) a una mezcla del compuesto (82 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-U1 y 1,4-dioxano (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa. El producto bruto resultante se lavó con EtOAc/n-hexano (1/4) para proporcionar el compuesto del título (37 mg, sólido incoloro).

MS (ESI pos.) m/z: 414 ([M + H]⁺).

10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,63-2,70 (2H, m), 2,76-2,81 (2H, m), 3,74-3,82 (1H, m), 4,38 (2H, s), 7,32 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,56-7,61 (1H, m), 7,63-7,69 (2H, m), 7,72-7,74 (1H, m), 7,83-7,89 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 7,4 Hz).

15 Síntesis del Ejemplo Cd-1: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]pirimidin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida



20 La forma mesilada del compuesto (35 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia P-T1 se preparó como en el Ejemplo de Referencia P-I1.

El compuesto del título (15 mg, sólido incoloro) se preparó a partir de la forma mesilada resultante como en el Ejemplo Aa-1.

25 MS (ESI pos.) m/z: 500 ([M + H]⁺).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,20 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,51 (4H, s), 2,63 (2H, s), 2,82 (2H, s), 3,67-3,76 (4H, m), 4,00 (3H, s), 4,5-4,14 (1H, m), 4,35 (2H, s), 6,48-6,59 (1H, m), 7,19-7,25 (1H, m), 7,42-7,48 (1H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 8,75 (2H, s).

30 Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo de Referencia P-Q3, como en el Ejemplo Cd-1:

Ejemplo Ca-6: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]non-2-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

35 Ejemplo Ca-7: 2-[1-{4-[2-(3,6-Dihidropiridin-1(2H)-il)etil]fenil}-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

Ejemplo Ca-8: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1-{4-[2-(tiomorfolin-4-il)etil]fenil}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

Ejemplo Ca-9: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

40 Ejemplo Ca-10: 2-[1-{4-[2-(4-Cianopiperidin-1-il)etil]fenil}-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

Ejemplo Ca-11: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-metoxipiperidin-1-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

Ejemplo Ca-12: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1-{4-[2-(4-propilpiperidin-1-il)etil]fenil}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

Ejemplo Ca-13: 1-[2-(4-{3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-4-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}fenil)etil]piperidin-4-carboxamida,

Ejemplo Ca-14: 2-[1-(4-{2-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]etil}fenil)-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

Ejemplo Ca-15: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(octahidroisoquinolin-2(1H)-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

Ejemplo Ca-16: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida trifluoroacetato,

Ejemplo Ca-17: 2-[1-(4-{2-[4-(Acetilamino)piperidin-1-il]etil}fenil)-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

Ejemplo Ca-18: 2-[1-{4-[2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)etil]fenil}-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida trifluoroacetato,

Ejemplo Ca-19: Trifluoroacetato de 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1-(4-{2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]etil}fenil)-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

Ejemplo Ca-20: 2-[1-(4-{2-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]etil}fenil)-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

Ejemplo Ca-21: Trifluoroacetato de 2-[1-{4-[2-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil}-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

Ejemplo Ca-22: 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-metilmorfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

Ejemplo Ca-23: 2-[1-{4-[2-(3-Etilmorfolin-4-il)etil]fenil}-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

Ejemplo Ca-24: Formiato de 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

Ejemplo Ca-25: Trifluoroacetato de 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,

Ejemplo Ca-26: 2-[1-{4-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)etil]fenil}-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida trifluoroacetato, y

Ejemplo Ca-27: Trifluoroacetato de 2-[3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida.

Los tiempos de retención de LCMS (Condiciones 2-1 o 2-2) y los resultados de MS de los Ejemplos 6 a Ca-Ca-27 se muestran en las Tablas 3-1 a 3-3.

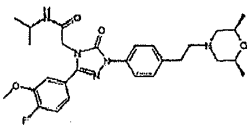
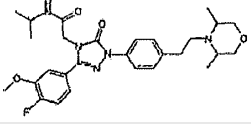
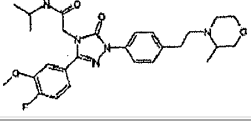
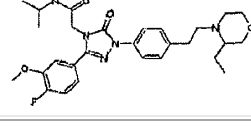
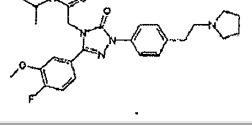
[Tabla 3-1]

Ejemplo	Estructura	Sal	condiciones de LC · MS	Tiempo de retención (min)	MS (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
Ca-6		Libre	2-1	0,519	538
Ca-7		Libre	2-1	0,529	494
Ca-8		Libre	2-1	0,529	514
Ca-9		Libre	2-1	0,578	510

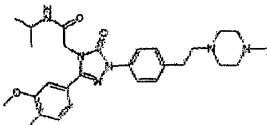
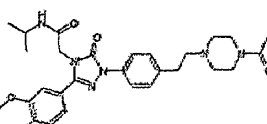
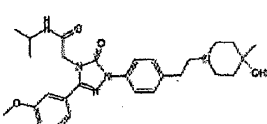
Ejemplo	Estructura	Sal	condiciones de LC · MS	Tiempo de retención (min)	MS (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
Ca-10		Libre	2-1	0,518	521
Ca-11		Libre	2-1	0,537	526
Ca-12		Libre	2-1	0.07	538
Ca-13		Libre	2-1	0,475	539
Ca-14		Libre	2-2	0,648	539

[Tabla 3-2]

Ca-15		Libre	2-1	0,662	550
Ca-16		CF3CO2H	2-1	0,536	514
Ca-17		Libre	2-1	0,483	553
Ca-18		CF3CO2H	2-1	0,656	532
Ca-19		CF3CO2H	2-1	0,696	564

Ca-20		Libre	2-1	0551	526
Ca-21		CF3CO2H	2-1	0,532	526
Ca-22		Libre	2-1	0,511	512
Ca-23		Libre	2-1	0,547	526
Ca-24		HCO2H	2-1	0,516	482

[Tabla 3-3]

Ca-25		CF3CO2H	2-1	0,391	511
Ca-26		CF3CO2H	2-1	0,481	533
Ca-27		CF3CO2H	2-1	0,503	526

Ejemplo de ensayo 1

5

Ensayo de unión para el receptor V1b

10

15

Receptor V1b humano se expresó transitoriamente en células 293FT (Invitrogen). Las células se recogieron y se homogeneizaron en un tampón de tris-ácido clorhídrico de 15 mmoles/L (pH 7,4, que contenía cloruro de magnesio de 2 mmoles/L, ácido etilendiaminotetraacético de 0,3 mmoles/L, y ácido glicol éter diaminotetraacético de 1 mmol/L). El producto homogeneizado resultante se centrifugó a 50.000 xg a 4°C durante 20 minutos. El precipitado se resuspendió en un tampón de tris-ácido clorhídrico de 75 mmoles/L (pH 7,4, que contenía cloruro de magnesio de 12,5 mmoles/L, ácido etilendiaminotetraacético de 0,3 mmoles/L, ácido glicol éter diaminotetraacético de 1 mmol/L, y 250 mmol/L de sacarosa) para proporcionar una preparación de membrana bruta, que se almacenó a -80°C hasta el ensayo de unión. En el ensayo de unión, la preparación de membrana bruta se diluyó con un tampón de tris-ácido

5 clorhídrico de 50 mmoles/L (pH 7,4, que contenía cloruro de magnesio 10 mmol/L y albúmina de suero bovino al 0,1%), y compuesto de ensayo se diluyó seriadamente con DMSO. La preparación de membrana bruta diluida se incubó con cada compuesto de ensayo (concentración final de 0,01 nmoles/L a 1 mol/L) y [³H]AVP (concentración final: 0,4 a 1 nmoles/L) a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después de la incubación, la mezcla se filtró mediante succión a través de un filtro GF/C pretratado con polietilenimina al 0,3%. El filtro GF/C se secó, y se añadió un escintilador al mismo. La radiactividad restante en el filtro se midió utilizando TopCount (PerkinElmer Inc.). La radiactividad en presencia de 10 mmol/L de AVP no marcada se define como 0%, y la radiactividad en ausencia de AVP no marcada se define como 100%. Se trazó una curva de dosis-respuesta a partir de las radiactividades en presencia de un compuesto de ensayo a diversas concentraciones, y se calculó la concentración inhibitoria del 50% (valor CI₅₀) del compuesto. Los valores de CI₅₀ de los compuestos de la presente invención se encontraban en el intervalo de aproximadamente 1 a 1000 nM. La Tabla 4 muestra los valores de CI₅₀ de los compuestos típicos.

[Tabla 4]

Tabla 4 Unión de V1b

Ejemplo Núm.	Valor de CI ₅₀ (nmoles/L)	Ejemplo Núm.	Valor de CI ₅₀ (nmoles/L)	Ejemplo Núm.	Valor de CI ₅₀ (nmoles/L)
Aa-1	8,6	Da-4	12	Bd-4	0,44
Aa-6	56	Da-5	2,5	Ca-6	10~100
Aa-7	34	Da-6	4,4	Ca-7	10~100
Aa-8	4,1	Db-1	16	Ca-8	<10
Aa-9	18	Db-2	7,1	Ca-9	10~100
Aa-10	4,7	Db-3	10	Ca-10	100~1000
Aa-11	37	Db-4	2,9	Ca-11	10~100
Aa-13	20	Ea-2	48	Ca-12	100~1000
Ab-2	41	Fa-1	46	Ca-13	100~1000
Ab-4	20	Ga-1	114	Ca-14	100~1000
Ab-5	8,6	Ad-7	3,8	Ca-15	10~100
Ac-2	79	Ad-8	1,5	Ca-16	10~100
Ad-1	2,5	Ad-9	2,3	Ca-17	100~1000
Ad-2	15	Ad-10	1,3	Ca-18	10~100
Ad-3	55	Ad-13	2,9	Ca-19	100~1000
Ad-4	102	Ad-14	0,54	Ca-20	10~100
Ad-5	97	Ad-15	5,1	Ca-21	10~100
Ad-6	62	Ad-16	0,92	Ca-22	10~100
Ba-2	19	Ad-17	3,5	Ca-23	10~100
Ca-1	26	Ad-18	2,6	Ca-24	10~100
Ca-2	10	Ba-3	9,4	Ca-25	100~1000
Ca-3	6,0	Bd-1	4,1	Ca-26	100~1000
Ca-5	4,4	Bd-2	3,6	Ca-27	100~1000
Cb-2	17	Ia-1	46	Cd-1	166
Cb-4	8,6	Ad-19-1	0,59	Cd-2	0,51
Cb-5	16	Ad-19-2	17	Cd-3	0,55
Da-1	17	Ad-20	96	Cd-4	863
Da-2	4,3	Ad-21	365	Ja-1	16
Da-3	32	Bd-3	0,21	Ja-2	20

15

Ejemplo de ensayo 2**Medición de la actividad antagonista del receptor V1b**

5 Se cultivaron células CHO (ATCC) que expresaban de forma estable el receptor V1b humano en medio F-12 de Ham (que contenía FBS al 10% y 0,5 mg/ml de geneticina). Las células se sembraron el día antes de la prueba a 20.000 células/pocillo en una placa de color negro revestida de poli-D-lisina de 96 pocillos. El día del ensayo, se retiró el medio de cultivo, y se añadió una disolución de carga (1 x HBSS, HEPES de 10 mmoles/L, albúmina de suero bovino al 0,1%, Probenecida de 1,25 mmoles/L, Pluronic F-127 al 0,02%, Fluo-4-AM de 1,5 moles/L, pH 7,4) a cada pocillo, seguido de incubación en una incubadora con CO₂ durante 1 hora. Después de la incubación, se retiró la disolución de carga. Se añadió a los pocillos una disolución de ensayo (1 x HBSS, HEPES de 10 mmoles/L, albúmina de suero bovino al 0,1%, Probenecida de 1,25 mmoles/L, pH 7,4) que contenía uno cualquiera de los compuestos de ensayo, seguido de incubación en una incubadora con CO₂ durante 30 minutos. El compuesto de ensayo se diluyó seriadamente con DMSO para someterla a ensayo a una concentración final de 0,1 nmoles/L a 1 mol/L. Después de la incubación, se llevaron a cabo la medición de niveles de intensidad de fluorescencia y la adición de AVP con Functional Drug Screening System (FDSS, Hamamatsu Photonics KK). Se añadió AVP a cada pocillo a una concentración final de 2,5 nmol/L. A esta concentración, la AVP muestra de 70 a 80% de la actividad máxima. El nivel de fluorescencia en el pocillo que no contenía ningún compuesto de ensayo y AVP se definió como 0%, y el nivel de fluorescencia en el pocillo que no contenía ningún compuesto de ensayo pero que contenía AVP se definió como 100%. Se trazó una curva dosis-respuesta a partir de los niveles de fluorescencia después de la adición de AVP en presencia de un compuesto de ensayo a diversas concentraciones, y se calculó la concentración inhibidora 50% (valor CI₅₀) del compuesto. La Tabla 5 muestra los resultados.

[Tabla 5]

Ejemplo Núm.	Valor de CI ₅₀ (nmol/L)	Ejemplo Núm.	Valor de CI ₅₀ (nmol/L)
Aa-1	9,3	Ca-3	16
Aa-8	23	Cb-2	26
Aa-10	20	Da-2	6,3
Ab-2	13	Da-5	6
Ab-5	29	Da-6	12
Ba-2	30		
Ca-2	11		

25

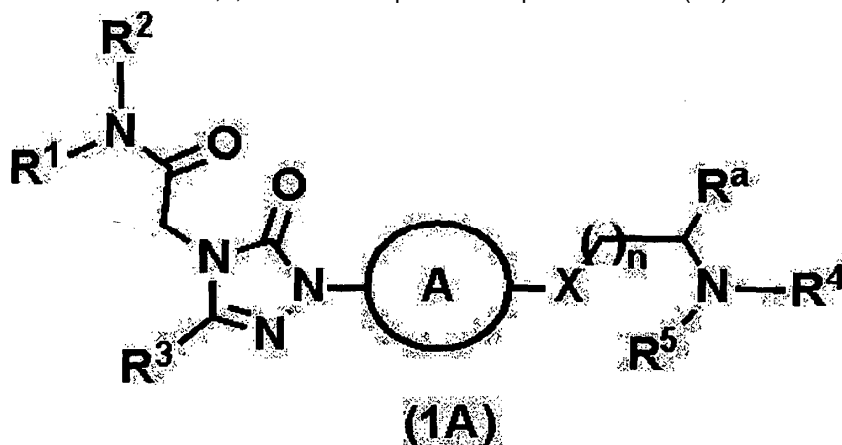
APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La presente invención puede proporcionar un agente terapéutico o preventivo para, por ejemplo, los trastornos de estado de ánimo, los trastorno de ansiedad, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el corea de Huntington, los trastornos alimentarios, la hipertensión, las enfermedades gastrointestinales, la adicción a fármacos, la epilepsia, el infarto cerebral, la isquemia cerebral, el edema cerebral, el traumatismo craneal, la inflamación, las enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, o la alopecia.

30

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de 1,2,4-triazolona representado por la Fórmula (1A):



5 en la Fórmula (1A),

R¹C representa un alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, átomos de halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₇, y alcoxi C₁-C₅; cicloalquilo C₃-C₇, o heterociclo saturado de 4 a 8 miembros;

R² representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₅;

10 R³ representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, átomos de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, difluorometoxi, y alquil(C₁-C₅)sulfonilo; R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, átomos de halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₇, y alcoxi C₁-C₅; cicloalquilo C₃-C₇, o heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre en el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅, y trifluorometilo; o R⁴ y R⁵ opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilo; alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅, oxo, aminocarbonilo, monoalquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, trifluorometilo y amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅ y alcanilo C₂-C₅; y el heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros tiene opcionalmente un grupo alquilenilo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo o forman 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo o 7-oxa-2-aza-espiro[3,5]non-2-ilo;

A representa fenileno o heteroarileno de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₅;

X representa un enlace sencillo, -O-, o -NR⁶-;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₅, o alcanilo C₂-C₅;

R^a representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₅; y

n es un número entero de 0 a 3,

o una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de 1,2,4-triazolona.

2. El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

40 R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, átomos de halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₇, y alcoxi C₁-C₅; cicloalquilo C₃-C₇, o heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre en el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅, y trifluorometilo; o R⁴ y R⁵ opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilo; alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅, oxo, aminocarbonilo, monoalquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, y trifluorometilo, y el heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros tiene

opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo; y n es un número entero de 1 a 3.

5 3. El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R³ representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, átomos de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, y difluorometoxi;

10 R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, átomos de halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₇, y alcoxi C₁-C₅; cicloalquilo C₃-C₇, o heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre en el anillo opcionalmente
15 sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅, y trifluorometilo; o R⁴ y R⁵ opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que
20 consiste en hidroxilo; alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilo; alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅, oxo, aminocarbonilo, monoalquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, y trifluorometilo, y el heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros tiene opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo; o forman 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo;

A representa fenileno o heteroarileno de 6 miembros;

25 R^a representa un átomo de hidrógeno; y

n es un número entero de 1 a 3.

4. El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

30 R¹ es un alquilo C₁-C₅;

R² es un átomo de hidrógeno; y

R³ es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi.

35 5. El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

40 A es fenileno, piridinodilo, o pirimidinodilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₅.

6. El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

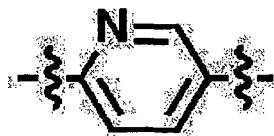
45 A es fenileno o piridinodilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₅.

7. El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde

50 A representa una cualquiera de las Fórmulas (2) a (4):



(2)



(3)



(4)

55 8. El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde

X es un enlace sencillo;

n es un número entero de 1; y

- 5 R⁴ y R⁵ opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilo; alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅, oxo, aminocarbonilo, monoalquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, dialquil(C₁-C₅)aminocarbonilo, y trifluorometilo, y el heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros tiene opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo; o forman 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo.
- 10 9. El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros saturado que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo y alquilo C₁-C₅, y el heterociclo saturado de 5 o 6 miembros tiene opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo; o forman 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo.
- 15 10. El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo de 6 miembros saturado que contiene opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, además del átomo de nitrógeno adyacente, en el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilo, y el heterociclo saturado de 6 miembros tiene un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo; o forman 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo.
- 20 11. Una sustancia seleccionada entre, o una mezcla de dos o más sustancias seleccionadas del grupo que consiste en los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1:
- 25 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
- 30 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
- 2-[3-(3-clorofenil)-1-(4-{2-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
- 35 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
- 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2]oct-3-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
- 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
- 40 2-[3-(3-clorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
- 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
- 45 2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
- 2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
- 2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
- 50 2-[3-(3-clorofenil)-1-{6-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-3-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
- N-terc-butil-2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida,
- 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)acetamida,
- 55 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)acetamida,
- 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-ciclobutilacetamida,
- 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(oxetan-3-il)acetamida,
- 60 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(ciclopropilmetil)acetamida,
- 2-[3-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
- 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-

2-il)acetamida,
 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-hidroxi-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 5 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 10 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-hidroxi-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-metoxifenil-4-fluoro)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 15 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 20 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 25 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-hidroxi-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-{5-[2-(piperidin-1-il)etil]piridin-2-il}-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 30 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hept-6-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 35 2-[3-(3-cianofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-(1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-3-fenil-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-(propan-2-il)acetamida,
 40 2-[3-(3-clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 45 2-[3-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 50 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 55 N-terc-butil-2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida,
 N-terc-butil-2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida,
 2-[3-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 60 N-terc-butil-2-[3-(3-metoxifenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida,
 N-terc-butil-2-[3-(3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicciclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-(3-[3-(metilsulfonil)fenil]-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-(propan-2-il)acetamida,
 5 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 (+)-2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 10 (-)-2-[3-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 2-[3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 15 N-terc-butil-2-[3-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida,
 N-terc-butil-2-[3-(3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acetamida,
 20 2-[3-(6-metoxipiridin-2-il)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida, y
 2-[3-(6-metoxipiridin-2-il)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida.

12. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de 1,2,4-triazolona o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como ingrediente activo.

13. El derivado de 1,2,4-triazolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en la prevención o el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, los trastornos de ansiedad, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el corea de Huntington, los trastornos alimentarios, la hipertensión, las enfermedades gastrointestinales, la adicción a fármacos, la epilepsia, el infarto cerebral, la isquemia cerebral, el edema cerebral, el traumatismo craneal, la inflamación, las enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, o la alopecia.