

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 191**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 249/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4196</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/10</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2013 E 13745477 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2718284**

54 Título: **Compuestos de triazolona como inhibidores de mPGES-1**

30 Prioridad:

15.06.2012 IN MM17332012  
 05.07.2012 US 201261668146 P  
 19.11.2012 IN MM33192012  
 11.12.2012 US 201261735679 P  
 08.02.2013 IN MM03872013  
 15.03.2013 US 201361792225 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.03.2016**

73 Titular/es:

**GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A. (100.0%)**  
 Chemin de la Combeta, 5  
 2300 La Chaux-de-Fonds, CH

72 Inventor/es:

**GHARAT, LAXMIKANT ATMARAM;**  
**MUTHUKAMAN, NAGARAJAN;**  
**KHAIRATKAR-JOSHI, NEELIMA y**  
**KATTIGE, VIDYA GANAPATI**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 563 191 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de triazolona como inhibidores de mPGES-1

Campo técnico

La presente solicitud se relaciona con compuestos de triazolona como inhibidores de mPGES-1.

## 5 Antecedentes de la invención

Hay muchas enfermedades o trastornos que son inflamatorios en su naturaleza. Uno de los principales problemas asociados con los tratamientos existentes de las condiciones inflamatorias es eficacia inadecuada y/o la prevalencia de efectos colaterales. Las enfermedades inflamatorias que afectan a la población incluyen el asma, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, osteoartritis, rinitis, conjuntivitis y dermatitis. La inflamación es también una causa común de dolor.

La enzima ciclooxigenasa (COX) convierte el ácido araquidónico en un Intermediario inestable, la prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), que se convierte después en otras prostaglandinas, incluyendo PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGD<sub>2</sub>, prostaciclina y tromboxano A<sub>2</sub>. Estos metabolitos del ácido araquidónico son conocidos porque tienen pronunciada actividad fisiológica y fisiopatológica, incluyendo efectos proinflamatorios. La enzima COX existe en dos formas, una que se expresa constitutivamente en muchas células y tejidos (COX-1), y otra que en la mayoría de células y tejidos es inducida por estímulos pro-inflamatorios, tales como citoquinas, durante una respuesta inflamatoria (COX-2).

Entre todos los metabolitos de prostaglandinas, PGE<sub>2</sub> se conoce en particular por ser un fuerte mediador pro-inflamatorio, y también es conocido por inducir fiebre y dolor. Consecuentemente, numerosos fármacos han sido desarrollados con el fin de inhibir la formación de PGE<sub>2</sub>, incluyendo "NSAIDs" (fármacos anti-inflamatorios no esteroideos) y "coxibs" (inhibidores selectivos de COX-2). Estos fármacos actúan predominantemente por la inhibición de COX-1 y/o COX-2, reduciendo de este modo la formación de PGE<sub>2</sub>. Sin embargo, la inhibición de las COX tiene la desventaja de reducir la formación de todos los metabolitos de PGH<sub>2</sub>, disminuyendo de ese modo las propiedades beneficiosas de algunos de los metabolitos. En vista de esto, los fármacos que actúan por inhibición de las COX son sospechosos de causar efectos biológicos adversos. Por ejemplo, la inhibición no selectiva de las COX por NSAIDs puede dar lugar a efectos colaterales gastrointestinales y afectar las plaquetas y la función renal. Incluso la inhibición selectiva de la COX-2 por coxibs, mientras que reduce tales efectos secundarios gastrointestinales, se cree que dan lugar a problemas cardiovasculares.

Una combinación de metodologías de anticuerpos farmacológicos, genéticos y neutralizantes demuestran la importancia de PGE<sub>2</sub> en la inflamación. La conversión de PGH<sub>2</sub> a PGE<sub>2</sub> por prostaglandina E sintasas (PGES) puede, por lo tanto, representar un paso fundamental en la propagación de estímulos inflamatorios. Hay dos prostaglandinas E sintasa microsomal (mPGES-1 y mPGES-2), y una prostaglandina E sintasa citosólica (mPEGS-1). La mPGES-1 es una PGES inducibles después de la exposición a los estímulos pro-inflamatorios. La mPGES-1 se induce en la periferia y en CNS por la inflamación, y representa por lo tanto un objetivo para los trastornos inflamatorios agudos y crónicos. La PGE<sub>2</sub> es una importante prostanoides, producido a partir del ácido araquidónico liberado por fosfolipasas (PLAs), que impulsan los procesos inflamatorios. El ácido araquidónico se transforma por la acción de la prostaglandina H sintasa (PGH sintasa, ciclooxigenasa) en PGH<sub>2</sub>, que es un sustrato para mPGES-1, la enzima terminal que transforma PGH<sub>2</sub> a PGE<sub>2</sub> pro-inflamatoria.

Agentes que son capaces de inhibir la acción de la mPGES-1, y así reducir la formación del metabolito de ácido araquidónico específico de PGE<sub>2</sub>, son beneficiosos en el tratamiento de la inflamación. Adicionalmente, los agentes que son capaces de inhibir la acción de las proteínas involucradas en la síntesis de los leucotrienos son también beneficiosos en el tratamiento del asma y la COPD.

El bloqueo de la formación de PGE<sub>2</sub> en modelos animales de dolor inflamatorio da como resultado respuesta de inflamación reducida, dolor y fiebre (Kojima et. al, The Journal of Immunology 2008, 180, 8361-6; Xu et. al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2008, 326, 754-63). En aneurisma aórtico abdominal, la inflamación lleva a la degradación del tejido conectivo y apoptosis del músculo liso en última instancia que lleva a la dilatación de la aorta y la ruptura. En animales que carecen de mPGES-1 se ha demostrado una progresión más lenta de la enfermedad y severidad de la enfermedad (Wang et. Al., Circulation, 2008, 117, 1.302-1309).

Varias líneas de evidencia indican que la PGE<sub>2</sub> está involucrada en el crecimiento maligno. PGE<sub>2</sub> facilita la progresión del tumor por la estimulación de la proliferación celular y la angiogénesis y por la modulación de la inmunosupresión. En apoyo de un papel para PGE<sub>2</sub> en los cánceres, la eliminación genética de mPGES-1 en ratones suprime la tumorigénesis intestinal (Nakanishi et. al., Cancer Research 2008, 68(9), 3251-9). En los seres humanos, también se sobrerregula la mPGES-1 en cánceres tal como el cáncer colorrectal (Schroder, Journal of Lipid Research 2006, 47, 1071-80).

La miositis es un trastorno muscular crónico que se caracteriza por debilidad muscular y fatiga. Las citoquinas proinflamatorias y prostanoideas han sido implicadas en el desarrollo de miositis. En el tejido del músculo esquelético de pacientes que sufren de miositis se ha demostrado un incremento en las ciclooxigenasas y mPGES-1, que implican mPGES-1 como un objetivo para el tratamiento de esta condición. (Korotkova, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008, 67, 1596–1602).

En la aterosclerosis, la inflamación de la vasculatura lleva a la formación de ateroma que eventualmente puede progresar en infarto. En pacientes con aterosclerosis carotídea se ha informado un incremento de la mPGES-1 en regiones de placa (Gómez-Hernandez *aterosclerosis* 2006, 187, 139–49). En un modelo animal de aterosclerosis, se encontraron que los ratones que carecen del receptor de mPGES 1 muestran una aterogénesis retardada y una reducción concomitante en células espumosas derivadas de macrófagos junto con un incremento en las células musculares lisas vasculares (Wang, *Proceedings of National Academy of Sciences* 2006, 103(39), 14507–12).

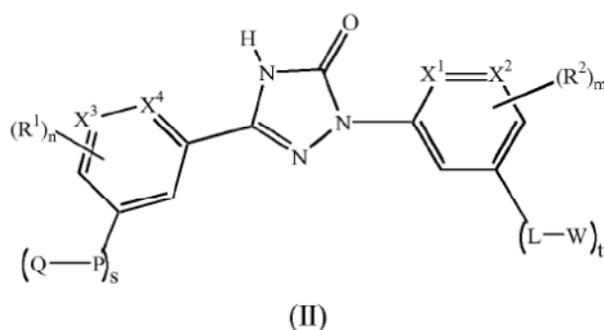
La GB1,068,083 divulga derivados de  $\Delta^3$ -1,2,4-triazolin que tienen propiedades farmacológicas, y, en particular actividad antiinflamatoria, antipirética o analgésica. Las Publicaciones Internacionales Nos. WO 2006/063466, WO 2007/059610, WO 2010/034796, WO 2010/100249, WO 2012/055995, WO 2012/110860 y WO 2013/038308 divulgan numerosos compuestos heterocíclicos que está establecido que son inhibidores de la prostaglandina E sintasa 1 microsomal (mPGES-1) enzima.

La presente solicitud está dirigida a compuestos que actúan como inhibidores de la enzima mPGES-1 y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento del dolor y la inflamación en una variedad de enfermedades o condiciones.

Resumen de la invención

Las realizaciones relacionadas con los grupos  $R^1$ ,  $R^2$ , m, n, fórmula s, t, P, L, Q y W (y los grupos definidos en el mismo) se describen en lo sucesivo en relación con los compuestos de fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV).

La invención provee un compuesto de fórmula (II)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde,

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  se seleccionan cada uno independientemente de CH y N;

cada ocurrencia de L se selecciona independientemente de  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$  y  $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2-$ ;

cada ocurrencia de P se selecciona independientemente de  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$  y  $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2-$ ;

cada ocurrencia de Q se selecciona independientemente de  $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{haloC}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{1-8}$ alcoxi $\text{C}_{1-8}$ alquilo, hidroxi $\text{C}_{1-8}$ alquilo,

carboxilo $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{3-12}$ cicloalquilo,  $\text{C}_{6-14}$ arilo, heterocicilo de 3–15 miembros, y heteroarilo de 5–14 miembros;

cada ocurrencia de W se selecciona independientemente de isopropilo, *tert-butilo*, trifluorometilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il y ciclopropilo.

cada ocurrencia de  $R^1$  se selecciona independientemente de halógeno ciano,  $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{1-8}$ alcoxi,  $\text{haloC}_{1-8}$ alcoxi $\text{C}_{1-8}$ alquilo,

$\text{haloC}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, heterocicilo $\text{C}_{1-8}$ alquilo de 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo $\text{C}_{1-8}$ alquilo de 5 miembros, y  $-\text{C}\equiv\text{CR}$ ;

cada ocurrencia de R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de halógeno ciano, C<sub>1-8</sub>alquilo, C<sub>1-8</sub>alcoxi, haloC<sub>1-8</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros, -C(O)NHR, -NHC(O)R, -S(O)<sub>2</sub>NHR y -C≡CR;

cada ocurrencia de R se selecciona independientemente de C<sub>1-8</sub>alquilo, C<sub>3-12</sub>cicloalquilo, y C<sub>6-14</sub>arilo;

“m” es un entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive;

5 “n” es un entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive;

“s” es un entero que varía de 0 a 1, ambos inclusive; y

“t” es un entero que varía de 0 a 1, ambos inclusive;

con la condición de que (i) “s” y “t” no son “0” simultáneamente, y (ii) “m” y “n” no son “0” simultáneamente.

10 Los compuestos de fórmula (II) pueden involucrar una o más realizaciones. Ha de entenderse que las realizaciones a continuación son ilustrativas de la presente invención y no están destinados a limitar las reivindicaciones a las realizaciones específicas ejemplificadas. También debe entenderse que las realizaciones definidas aquí pueden utilizarse de forma independiente o en conjunción con cualquier definición de cualquier otra realización definida aquí. Así, la invención contempla todas las posibles combinaciones y permutaciones de las diversas realizaciones descritas de forma independiente. Por ejemplo, la invención provee compuestos de fórmula (II) como se definió más  
15 arriba en donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son CH (de acuerdo con una realización definida más adelante), “m” es 0, 1 o 2 (de acuerdo con otra realización definida más abajo), y “s” es 0 cualquier “t” es 1 (de acuerdo con otra realización definida más adelante).

De acuerdo con una realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son CH.

20 De acuerdo con otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que X<sup>1</sup> es N y X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son CH.

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que X<sup>2</sup> es N y X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son CH.

25 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que X<sup>3</sup> es N y X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> son CH.

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que cada ocurrencia de L es -CH<sub>2</sub>NHC(O)-

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que cada ocurrencia de P es -CH<sub>2</sub>NHC(O)-

30 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que cada ocurrencia de R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de ciano, halógeno (por ejemplo F, Cl o Br), C<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo metilo), haloC<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo), C<sub>1-8</sub>alcoxi (por ejemplo metoxi), haloC<sub>1-8</sub>alcoxiC<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo), C<sub>3-6</sub>cicloalquilo (por ejemplo ciclopropilo), heterocicloC<sub>1-8</sub>alquilo de 5 miembros (por ejemplo pirrolidin-1-il)metil. heteroarilo de 5 miembros (por ejemplo 4-metiltiofenilo, 5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo), heteroariloC<sub>1-8</sub>alquilo de 5 miembros (por ejemplo (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metilo) y -C≡CR.  
35

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que cada ocurrencia de R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de ciano, Cl, F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, ciclopropilo, (pirrolidin-1-il)metilo, 4-metiltiofenilo, 5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metilo y -C≡CR. En esta realización R es isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-(Trifluorometil)fenilo o 2-cloro-4-(Trifluorometil)fenilo.  
40

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que cada ocurrencia de R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de ciano, Cl, F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, ciclopropilo, (pirrolidin-1-il)metilo, 4-metiltiofenilo, 5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metilo, 3,3-dimetilbut-1-inilo, 2-ciclopropiletinilo, (2,5-diclorofenil)etinilo, (4-cloro-2-fluorofenil)etinilo, (3-cloro-2-fluorofenil)etinilo, (3-(Trifluorometil)fenil)etinilo y (2-cloro-4-(Trifluorometil)fenil)etinilo.  
45

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que cada ocurrencia de R<sup>1</sup> es independientemente ciano, Cl, F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo,

ciclopropilo, (pirrolidin-1-il)metilo, 4-metiltiofenilo, 5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metilo, 3,3-dimetilbut-1-inilo, 2-ciclopropiletinilo, (2,5-diclorofenil)etinilo, (4-cloro-2-fluorofenil)etinilo, (3-cloro-2-fluorofenil)etinilo, (3-(Trifluorometil)fenil)etinilo o (2-cloro-4-(Trifluorometil)fenil)etinilo; y "n" es 1 o 2.

5 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que "n" es 0, 1 o 2.

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que cada ocurrencia de R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de ciano, halógeno (por ejemplo F, Cl o Br), C<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo metilo), haloC<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo Trifluorometilo), C<sub>1-8</sub>alcoxi (por ejemplo metoxi), heteroarilo de 5 miembros (por ejemplo 3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo), -C(O)NHR, -NHC(O)R y -C≡CR.

10 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que cada ocurrencia de R<sup>2</sup> es independientemente -C(O)NHR, -NHC(O)R o -C=CR. En esta realización R es isopropilo, *tert-butilo*, ciclopropilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-(Trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-(Trifluorometil)fenilo, 3-(difluorometil)-4-fluorofenilo o 3-(difluorometil)fenilo.

15 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que cada ocurrencia de R<sup>2</sup> es independientemente ciano, Cl, F, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, 3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, ciclopropanocarboxamido, 3,3-dimetilbut-1-inilo, 2-ciclopropiletinilo, -CONH-[3-(Trifluorometil)fenil], -CONH-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil] o -CONH-[3-(difluorometil)fenil].

20 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que cada ocurrencia de R<sup>2</sup> es independientemente ciano, Cl, F, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, 3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, ciclopropanocarboxamido, 3,3-dimetilbut-1-inilo, 2-ciclopropiletinilo, -CONH-[3-(Trifluorometil)fenil], -CONH-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil] o -CONH-[3-(difluorometil)fenil]; y "m" es 1 o 2.

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que "m" es 0, 1 o 2.

25 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que W es isopropilo, *tert-butilo*, trifluorometilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1-Hidroxi-2-metilpropan-2-ilo o ciclopropil; "t" es 1; y "s" es 0.

30 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que cada ocurrencia de Q es C<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo isopropilo o *tert-butilo*), haloC<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo trifluorometilo o 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo), C<sub>1-8</sub>alcoxiC<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo), hidroxilC<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo 1-hidroxil-2-metilpropan-2-ilo), C<sub>3-12</sub>cicloalquilo (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo), C<sub>6-14</sub>arilo (por ejemplo 2-fluorofenilo), heterociclilo de 3-15 miembros (por ejemplo tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran-2-ilo, (S)-tetrahidrofuran-2-ilo o (R)-tetrahidrofuran-2-ilo) o heteroarilo de 5-14 miembros (por ejemplo isoxazolilo o 1-metil-1H-imidazol-2-ilo).

35 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que cada ocurrencia de Q es isopropilo, *tert-butilo*, trifluorometilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo, 1-Hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-fluorofenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran-2-ilo, (S)-tetrahidrofuran-2-ilo, (R)-tetrahidrofuran-2-ilo, isoxazolilo o 1-metil-1H-imidazol-2-ilo.

40 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que Q es isopropilo, *tert-butilo*, trifluorometilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo, 1-Hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-fluorofenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran-2-ilo, (S)-tetrahidrofuran-2-ilo, (R)-tetrahidrofuran-2-ilo, isoxazolilo o 1-metil-1H-imidazol-2-ilo; "s" es 1; y "t" es 0.

45 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que "s" es 0 y "t" es 1.

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que "s" es 1 y "t" es 0.

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que "s" es 1 y "t" es 1.

50 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que cada ocurrencia de R se selecciona independientemente de C<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo isopropilo o *tert-butilo*), C<sub>3-</sub>

<sub>12</sub>cicloalquilo (por ejemplo ciclopropilo) y C<sub>6-14</sub>arilo (por ejemplo 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-(Trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-(Trifluorometil)fenilo, 3-(difluorometil)-4-fluorofenilo o 3-(difluorometil)fenilo).

5 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que cada ocurrencia de R es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, CH<sub>3</sub>, trifluorometilo y difluorometilo.

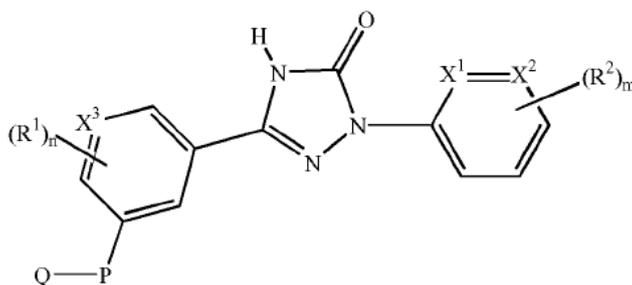
De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II), en la que cada ocurrencia de R es independientemente isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-(Trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-(Trifluorometil)fenilo, 3-(difluorometil)-4-fluorofenilo o 3-(difluorometil)fenilo.

10 De acuerdo con una realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (II) que exhiben un valor de IC<sub>50</sub> de menos de 500 nM, preferiblemente de menos de 100 nM, más preferiblemente de menos de 50 nM con respecto a la inhibición de mPGES-1.

15 Realizaciones adicionales que se relacionan con los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, m, n, s, t, P, L, Q y W (y los grupos definidos en las mismas) se describen aquí en relación con los compuestos de fórmula (III) o de fórmula (IV). Es de entenderse que estas realizaciones no se limitan al uso en conjunción con la fórmula (III) o la fórmula (IV), sino que se aplican de forma independiente e individualmente a los compuestos de fórmula (II). Por ejemplo, en una realización descrita más adelante, la invención provee específicamente los compuestos de fórmula (III) o de fórmula (IV) en la que "n" es 0, 1 o 2, y, consecuentemente también se provee un compuesto de fórmula (II) en que "n" es 0, 1 o 2.

La invención también provee un compuesto de fórmula (III).

20 De acuerdo con lo anterior, la invención provee el compuesto de fórmula (III)



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde,

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente de CH y N;

25 P se selecciona de -CH<sub>2</sub>NHC(O)-y -CH<sub>2</sub>NHS(O)<sub>2</sub>-;

Q se selecciona de C<sub>1-8</sub>alquilo, haloC<sub>1-8</sub>alquilo, C<sub>1-8</sub>alcoxiC<sub>1-8</sub>alquilo, hidroxíC<sub>1-8</sub>alquilo, carboxiloC<sub>1-8</sub>alquilo, C<sub>3-12</sub>cicloalquilo, C<sub>6-14</sub>arilo, heterociclilo de 3-15 miembros, y heteroarilo de 5-14 miembros;

cada ocurrencia de R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de halógeno ciano, C<sub>1-8</sub>alquilo, C<sub>1-8</sub>alcoxi, haloC<sub>1-8</sub>alquilo y C<sub>3-6</sub>cicloalquilo;

30 cada ocurrencia de R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de halógeno ciano, C<sub>1-8</sub>alquilo, C<sub>1-8</sub>alcoxi, haloC<sub>1-8</sub>alquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros, -C(O)NHR, -NHC(O)R, -S(O)<sub>2</sub>NHR y -C≡CR;

cada ocurrencia de R se selecciona independientemente de C<sub>1-8</sub>alquilo, C<sub>3-12</sub>cicloalquilo, y C<sub>6-14</sub>arilo;

"m" es un entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive; y

"n" es un entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive;

con la condición de que “m” y “n” no son “0” simultáneamente.

- 5 Los compuestos de fórmula (III) pueden involucrar una o más realizaciones. Ha de entenderse que las realizaciones a continuación son ilustrativas de la presente invención y no están destinados a limitar las reivindicaciones a las realizaciones específicas ejemplificadas. También debe entenderse que las realizaciones definidas aquí pueden utilizarse de forma independiente o en conjunción con cualquier definición de cualquier otra realización definida aquí.
- 10 Así, la invención contempla todas las posibles combinaciones y permutaciones de las diversas realizaciones descritas de forma independiente. Por ejemplo, la invención provee compuestos de fórmula (III) como se definió más arriba en donde  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son CH (de acuerdo con una realización definida más adelante), “m” es 0, 1 o 2 (de acuerdo con otra realización definida más adelante) y “n” es 0, 1 o 2 (de acuerdo con otra realización definida más adelante).
- De acuerdo con una realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son CH.
- De acuerdo con otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que  $X^1$  es N y  $X^2$  y  $X^3$  son CH.
- 15 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que  $X^2$  es N y  $X^1$  y  $X^3$  son CH.
- De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que  $X^3$  es N y  $X^1$  y  $X^2$  son CH.
- 20 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que P es  $-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$ .
- De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que cada ocurrencia de  $R^1$  se selecciona independientemente de ciano, halógeno (por ejemplo F, Cl o Br),  $\text{C}_{1-8}$ alquilo (por ejemplo metilo),  $\text{haloC}_{1-8}$ alquilo (por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo),  $\text{C}_{1-8}$ alcoxi (por ejemplo metoxi) y  $\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo (por ejemplo ciclopropil).
- 25 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que cada ocurrencia de  $R^1$  se selecciona independientemente de ciano, Cl, F,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$  y ciclopropil.
- De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que cada ocurrencia de  $R^1$  es independientemente ciano, Cl, F,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$  o ciclopropil; y “n” es 1 o 2.
- 30 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que “n” es 0, 1 o 2.
- De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que cada ocurrencia de  $R^2$  se selecciona independientemente de ciano, halógeno (por ejemplo F, Cl o Br),  $\text{C}_{1-8}$ alquilo (por ejemplo metilo),  $\text{haloC}_{1-8}$ alquilo (por ejemplo Trifluorometilo),  $\text{C}_{1-8}$ alcoxi (por ejemplo metoxi), heteroarilo de 5 miembros (por ejemplo 3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo),  $-\text{C(O)NHR}$ ,  $-\text{NHC(O)R}$  y  $-\text{C}\equiv\text{CR}$ .
- 35 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que cada ocurrencia de  $R^2$  es independientemente  $-\text{C(O)NHR}$ ,  $-\text{NHC(O)R}$  y  $-\text{C}\equiv\text{CR}$ . En esta realización R es isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-(Trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-(Trifluorometil)fenilo, 3-(difluorometil)-4-fluorofenilo o 3-(difluorometil)fenilo.
- 40 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que cada ocurrencia de  $R^2$  es independientemente ciano, Cl, F,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ , 3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, ciclopropanocarboxamido, 3,3-dimetilbut-1-inilo, 2-ciclopropiletinilo,  $-\text{CONH}-[3-(\text{Trifluorometil})\text{fenil}]$ ,  $-\text{CONH}-[3-(\text{difluorometil})-4-\text{fluorofenilo}]$  o  $-\text{CONH}-[3-(\text{difluorometil})\text{fenilo}]$ .
- De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que  $R^2$  es independientemente ciano, Cl, F,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ , 3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, ciclopropanocarboxamido, 3,3-dimetilbut-1-inilo, 2-ciclopropiletinilo,  $-\text{CONH}-[3-(\text{Trifluorometil})\text{fenilo}]$ ,  $-\text{CONH}-[3-(\text{difluorometil})-4-\text{fluorofenilo}]$  o  $-\text{CONH}-[3-(\text{difluorometil})\text{fenilo}]$ ; y “m” es 1 o 2.
- 45 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que “m” es 0, 1 o 2.
- 50 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que Q es  $\text{C}_{1-8}$ alquilo (por ejemplo isopropilo o *tert*-butilo),  $\text{haloC}_{1-8}$ alquilo (por ejemplo trifluorometilo o 1-fluoro-2-metilpropan-

5 2-ilo), C<sub>1-8</sub>alcoxiC<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo), hidroxiiC<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo 1-Hidroxii-2-metilpropan-2-ilo), C<sub>3-12</sub>cicloalquilo (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo), C<sub>6-14</sub>arilo (por ejemplo 2-fluorofenilo), heterociclico de 3-15 miembros (por ejemplo tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran-2-ilo, (S)-tetrahidrofuran-2-ilo o (R)-tetrahidrofuran-2-ilo) o heteroarilo de 5-14 miembros (por ejemplo isoxazolilo o 1-metil-1H-imidazol-2-ilo).

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que Q es isopropilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo, 1-Hidroxii-2-metilpropan-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-fluorofenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran-2-ilo, (S)-tetrahidrofuran-2-ilo, (R)-tetrahidrofuran-2-ilo, isoxazolilo o 1-metil-1H-imidazol-2-ilo.

10 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que cada ocurrencia de R se selecciona independientemente de C<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo isopropilo o *tert*-butilo), C<sub>3-12</sub>cicloalquilo (por ejemplo ciclopropilo) y C<sub>6-14</sub>arilo (por ejemplo 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-(Trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-(Trifluorometil) fenilo, 3-(difluorometil)-4-fluorofenilo o 3-(difluorometil)fenilo).

15 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que cada ocurrencia de R es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, CH<sub>3</sub>, trifluorometilo y difluorometilo.

20 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que cada ocurrencia de R es independientemente isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-(Trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-(Trifluorometil)fenilo, 3-(difluorometil)-4-fluorofenilo o 3-(difluorometil)fenilo.

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III), en la que:

cada R<sup>1</sup> es, independientemente ciano, Cl, F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> o ciclopropil;

cada R<sup>2</sup> es, independientemente ciano, Cl, F, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o OCH<sub>3</sub>;

P es -CH<sub>2</sub>NHC(O)-;

25 "m" es 1 o 2;

"n" es 0, 1 o 2; y

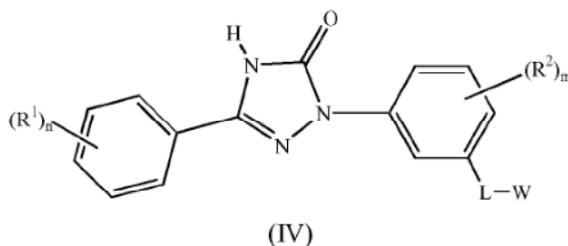
Q es isopropilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo, 1-Hidroxii-2-metilpropan-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-fluorofenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran-2-ilo, (S)-tetrahidrofuran-2-ilo, (R)-tetrahidrofuran-2-ilo, isoxazolilo o 1-metil-1H-imidazol-2-ilo.

30 De acuerdo con una realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (III) que exhiben un valor de IC<sub>50</sub> de menos de 500 nM, preferiblemente menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 50 nM con respecto a la inhibición de mPGES-1.

35 Realizaciones adicionales que se relacionan con los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, m, n, s, t, P, L, Q y W (y los grupos definidos en las mismas) se describen aquí en relación con los compuestos de fórmula (II) o de fórmula (IV). Es de entenderse que estas realizaciones no están limitadas al uso en conjunción con la fórmula (II) o la fórmula (IV), sino que se aplican de forma independiente e individualmente a los compuestos de fórmula (III). Por ejemplo, en una realización descrita aquí más adelante, la invención provee específicamente los compuestos de fórmula (II) o de fórmula (IV) en donde "n" es 0, 1 o 2, y, consecuentemente también se provee un compuesto de fórmula (III) en que "n" es 0, 1 o 2.

La invención también provee un compuesto de fórmula (IV).

40 De acuerdo con lo anterior, la invención provee el compuesto de fórmula (IV)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde,

L se selecciona de  $-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$  y  $-\text{CH}_2\text{NHS(O)}_2-$ ;

5 W se selecciona de isopropilo, *tert-butilo*, trifluorometilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1-Hidroxi-2-metilpropan-2-ilo y ciclopropil.

cada ocurrencia de  $\text{R}^1$  se selecciona independientemente de halógeno ciano,  $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{1-8}$ alcoxi, halo $\text{C}_{1-8}$ alcoxi $\text{C}_{1-8}$ alquilo, halo $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, heterocicilo $\text{C}_{1-8}$ alquilo de 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo $\text{C}_{1-8}$ alquilo de 5 miembros, y  $-\text{C}\equiv\text{CR}$ ;

10 cada ocurrencia de  $\text{R}^2$  se selecciona independientemente de halógeno ciano,  $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{1-8}$ alcoxi y halo $\text{C}_{1-8}$ alquilo;

cada ocurrencia de R se selecciona independientemente de  $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{3-12}$ cicloalquilo, y  $\text{C}_{6-14}$ arilo;

"m" es un entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive; y

"n" es un entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive;

con la condición de que "m" y "n" no son simultáneamente "0".

15 Los compuestos de fórmula (IV) pueden involucrar una o más realizaciones. Ha de entenderse que las realizaciones a continuación son ilustrativas de la presente invención y no están destinados a limitar las reivindicaciones a las realizaciones específicas ejemplificadas. También debe entenderse que las realizaciones definidas aquí pueden ser utilizadas de forma independiente o en conjunción con cualquier definición de cualquier otra realización definida aquí. Así, la invención contempla todas las posibles combinaciones y permutaciones de las diversas realizaciones descritas de forma independiente. Por ejemplo, la invención provee compuestos de fórmula (IV) como se definió anteriormente en donde L es  $-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$  (de acuerdo con una realización definida más adelante), "m" es 0, 1 o 2 (de acuerdo con otra realización definida más adelante), y "n" es 0, 1 o 2 (de acuerdo con otra realización definida más adelante).

25 De acuerdo con una realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (IV), en la que L es  $-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$

De acuerdo con otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (IV), en la que cada ocurrencia de  $\text{R}^1$  se selecciona independientemente de ciano, halógeno (por ejemplo F, Cl o Br),  $\text{C}_{1-8}$ alquilo (por ejemplo metilo), halo $\text{C}_{1-8}$ alquilo (por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo),  $\text{C}_{1-8}$ alcoxi (por ejemplo metoxi), halo $\text{C}_{1-8}$ alcoxi $\text{C}_{1-8}$ alquilo (por ejemplo (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo), heterocicilo $\text{C}_{1-8}$ alquilo de 5 miembros (por ejemplo (pirrolidin-1-ilo)metil), heteroarilo de 5 miembros (por ejemplo 4-metiltiofenilo, 5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo), heteroarilo $\text{C}_{1-8}$ alquilo de 5 miembros (por ejemplo (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)metilo) y  $-\text{C}\equiv\text{CR}$ .

35 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (IV), en la que cada ocurrencia de  $\text{R}^1$  se selecciona independientemente de ciano, Cl, F,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ , (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, (pirrolidin-1-ilo)metilo, 4-metiltiofenilo, 5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)metilo y  $-\text{C}\equiv\text{CR}$ . En esta realización R es isopropilo, *tert-butilo*, ciclopropilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-(Trifluorometil)fenilo o 2-cloro-4-(Trifluorometil)fenilo.

40 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (IV), en la que cada ocurrencia de  $\text{R}^1$  se selecciona independientemente de ciano, Cl, F,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ , (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, (pirrolidin-1-ilo)metilo, 4-metiltiofenilo, 5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)metilo, 3,3-dimetilbut-1-inoilo, 2-ciclopropiletinilo, (2,5-diclorofenil)etinilo, (4-cloro-2-fluorofenil)etinilo, (3-cloro-2-fluorofenil)etinilo, (3-(Trifluorometil)fenil)etinilo y (2-cloro-4-(Trifluorometil)fenil)etinilo.

45 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (IV), en la que cada ocurrencia de  $\text{R}^1$  es independientemente ciano, Cl, F,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ , (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, (pirrolidin-1-ilo)metilo, 4-metiltiofenilo, 5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo)metilo, 3,3-dimetilbut-1-inoilo, 2-ciclopropiletinilo, (2,5-diclorofenil)etinilo, (4-cloro-2-fluorofenil)etinilo, (3-cloro-2-fluorofenil)etinilo, (3-(Trifluorometil)fenil)etinilo o (2-cloro-4-(Trifluorometil)fenil)etinilo; y "n" es 1 o 2.

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (IV), en la que "n" es 0, 1 o 2.

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (IV), en la que cada ocurrencia de R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de ciano, halógeno (por ejemplo F, Cl o Br), C<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo metilo), haloC<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo Trifluorometilo) y C<sub>1-8</sub>alcoxi (por ejemplo metoxi).

5 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (IV), en la que cada ocurrencia de R<sup>2</sup> es independientemente ciano, Cl, F, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o OCH<sub>3</sub>.

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (IV), en la que cada ocurrencia de R<sup>2</sup> es independientemente ciano, Cl, F, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o OCH<sub>3</sub>; y "m" es 1 o 2.

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (IV), en la que "m" es 0, 1 o 2.

10 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (IV), en la que cada ocurrencia de R se selecciona independientemente de C<sub>1-8</sub>alquilo (por ejemplo isopropilo o *tert*-butilo), C<sub>3-12</sub>cicloalquilo (por ejemplo ciclopropilo) y C<sub>6-14</sub>arilo (por ejemplo 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-(Trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-(Trifluorometil)fenilo, 3-(difluorometil)-4-fluorofenilo o 3-(difluorometil)fenilo).

15 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (IV), en la que cada ocurrencia de R es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, trifluorometilo y difluorometilo.

20 De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (IV), en la que cada ocurrencia de R es independientemente isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-(Trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-(Trifluorometil)fenilo, 3-(difluorometil)-4-fluorofenilo o 3-(difluorometil)fenilo).

De acuerdo con aún otra realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (IV), en la que:

cada ocurrencia de R<sup>1</sup> es independientemente Cl, F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, 3,3-dimetilbut-1-inoilo, 2-ciclopropiletinilo, (2,5-diclorofenil)etinilo, (4-cloro-2-fluorofenil)etinilo, 3-cloro-2-fluorofenil)etinilo, 3-(Trifluorometil)fenil)etinilo o 2-cloro-4-(Trifluorometil)fenil)etinilo;

25 cada ocurrencia de R<sup>2</sup> es independientemente Cl, F, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> o OCH<sub>3</sub>;

L es -CH<sub>2</sub>NHC(O)-;

"m" es 1 o 2;

"n" es 0, 1 o 2; y

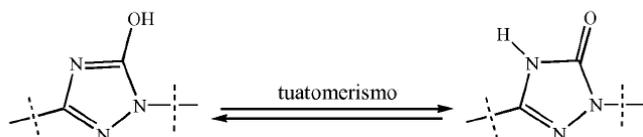
30 W es isopropilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1-Hidroxi-2-metilpropan-2-ilo o ciclopropil.

De acuerdo con una realización, se proveen específicamente compuestos de fórmula (IV) que exhiben un valor de IC<sub>50</sub> de menos de 500 nM, preferiblemente menos de 100 nM, más preferiblemente de menos de 50 nM con respecto a la inhibición de mPGES-1.

35 Debe entenderse que las fórmulas (I), (II), (III) y (IV), abarcan estructuralmente todos los isómeros, estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros geométricos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables que se pueden contemplarse desde la estructura química de los géneros descritos aquí.

Los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-192.

40 De acuerdo con una realización, los compuestos de fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV) abarcan estructuralmente todas las formas tautoméricas si tal tautómero existe en equilibrio o predominantemente en una forma. Tal forma tautomérica puede ser diferente o la misma cuando el compuesto está enlazado a la enzima mPGES-1.



La presente solicitud también provee una composición farmacéutica que incluye al menos un compuesto descrito aquí y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable). Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto descrito aquí. Los compuestos descritos aquí pueden estar asociados con un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o un diluyente) o ser diluidos con un vehículo, o encerrados dentro de un vehículo que puede estar en la forma de una cápsula, saquito, papel u otro recipiente.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para inhibir la actividad de mPGES-1, que está relacionada con una variedad de estados de enfermedad.

La presente divulgación provee además un método para inhibir la mPGES-1 en un sujeto en necesidad del mismo mediante la administración al sujeto de uno o más compuestos descritos aquí en una cantidad efectiva para causar la inhibición de tal receptor.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Los términos "halógeno" o "halo" significan flúor (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo), o yodo (yodo).

El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo que incluye únicamente átomos de carbono e hidrógeno en el esqueleto, que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono (esto es  $C_{1-8}$ -alquilo), y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo y (*t*-butilo). El término " $C_{1-6}$  alquilo" se refiere a una cadena de alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término " $C_{1-4}$  alquilo" se refiere a una cadena de alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos alquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono (esto es  $C_{2-10}$  alqueno) y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, y 2-butenilo. A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos alqueno descritos o reivindicados aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarbilo que tiene triple enlace al menos un triple enlace carbono-carbono, y que tiene de 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono (con radicales que tienen de 2 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono, siendo preferidos, esto es,  $C_{2-10}$  alquino). Ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo y butinilo. A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos alquino descritos o reivindicados aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alcoxi" denota un grupo alquilo unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula (esto es,  $C_{1-8}$  alcoxi). Ejemplos representativos de tales grupos son  $-OCH_3$  y  $-OC_2H_5$ . A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos alcoxi descritos o reivindicados aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alcoxilalquilo" o "alquiloxialquilo" se refiere a un grupo alcoxi o alquiloxi como se definió más arriba enlazado directamente a un grupo alquilo como se definió más arriba (esto es,  $C_{1-8}$  alcoxi  $C_{1-8}$  alquilo o  $C_{1-8}$  alquiloxi  $C_{1-8}$  alquilo). Ejemplos de tales unidades estructurales alcoxilalquilo incluyen  $-CH_2OCH_3$  y  $-CH_2OC_2H_5$ . A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos alcoxilalquilo descritos aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "haloalquilo" se refiere a al menos un grupo halo (seleccionado de F, Cl, Br o I), enlazado a un grupo alquilo como se definió más arriba (esto es halo  $C_{1-8}$ -alquilo). Ejemplos de tales unidades estructurales haloalquilo incluyen grupos trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo. A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos haloalquilo descritos aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

- 5 El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno (esto es, haloC<sub>1-8</sub>alcoxi). Ejemplos de "haloalcoxi" incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, pentacloroetoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi y 1-bromoetoxi. A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos haloalcoxi descritos aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.
- 10 El término "haloalcoxialquilo" se refiere a grupo haloalcoxi como se definió más arriba enlazado directamente a un grupo alquilo como se definió más arriba (esto es, haloC<sub>1-8</sub>alcoxiC<sub>1-8</sub>alquilo). Ejemplos de "haloC<sub>1-8</sub>alcoxiC<sub>1-8</sub>alquilo" incluyen (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo o (2,2-difluoroetoxi)metilo. A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos haloalcoxialquilo descritos aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.
- 15 El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió más arriba en donde uno a tres átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono es/son reemplazados por grupos hidroxilo (esto es, hidroxil C<sub>1-8</sub>alquilo). Ejemplos de unidades estructurales hidroxialquilo incluyen -CH<sub>2</sub>OH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH y -CH(OH)C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH. A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos hidroxialquilo descritos aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.
- 20 El término "carboxilo" significa el grupo -COOH.
- El término "carboxialquilo" se refiere al grupo C<sub>1-8</sub>alquilo como se definió más arriba en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo C<sub>1-8</sub>alquilo es reemplazado por un grupo carboxilo (esto es, "carboxilo C<sub>1-8</sub>alquilo"). Ejemplos de unidades estructurales carboxialquilo incluyen carboximetil (-CH<sub>2</sub>-COOH), carboxiletilo (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH), carboxilisopropilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH) y carboxiltertbutilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-COOH). A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos carboxialquilo descritos aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.
- 25 El término "cicloalquilo" denota un sistema de anillos no aromático mono o multicíclico de 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, (esto es, C<sub>3-12</sub>cicloalquilo). Ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados o grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro(4,4)non-2-ilo. El término "C<sub>3-6</sub>cicloalquilo" se refiere al anillo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos cicloalquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.
- 30 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical que contiene un anillo no aromático cíclico que tiene de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono unidos directamente a un grupo alquilo (esto es, C<sub>3-8</sub>cicloalquilo C<sub>1-8</sub>alquilo). El grupo cicloalquilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, y ciclopentilmetilo. A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos cicloalquilalquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.
- 35 El término "cicloalquenilo" se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que tiene de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono, (esto es, alquilo C<sub>3-8</sub>cicloalquenilo). Ejemplos de "cicloalquenilo" incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo y ciclopentenilo. A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos cicloalquenilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.
- 40 El término "cicloalquenilalquilo" se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico no aromático que tiene de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono, unido directamente a un grupo alquilo, (esto es C<sub>3-8</sub>cicloalquenilo C<sub>1-8</sub>alquilo). A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos cicloalquenilalquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.
- 45 El término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono (esto es C<sub>6-14</sub>arilo), incluyendo sistemas aromáticos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, y bifenilo. A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos arilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.
- 50 El término "ariloxi" se refiere a un grupo arilo como se definió más arriba unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula (esto es, C<sub>6-14</sub>ariloxi). Ejemplos de unidades estructurales ariloxi incluyen, fenoxi y naftoxi. A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos ariloxi descritos aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.
- 55 El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se definió más arriba enlazado directamente a un grupo alquilo como se definió más arriba, esto es, C<sub>6-14</sub>arilo C<sub>1-8</sub>alquilo, tales como -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos arilalquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "anillo heterocíclico" o "heterociclilo" a menos que se especifique otra cosa, se refiere a radicales de anillo sustituidos o no sustituidos no aromáticos de 3 a 15 miembros (esto es, heterociclilo de 3 a 15 miembros) que consiste de átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados de nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. El radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillos mono-, bi- o tricíclicos, que puede incluir sistemas fusionados, puenteados o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico pueden ser opcionalmente oxidados para diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado; también, a menos que se restrinja otra cosa por la definición el anillo heterocíclico o heterociclilo puede contener opcionalmente uno o más enlaces olefínicos. Ejemplos de tales radicales de anillo heterocíclico incluyen azepinilo, azetidino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, cromanilo, dioxolanilo, dioxafosfolanilo, decahidroisoquinolilo, indanilo, indolinilo, isoindolinilo, isocromanilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morpholinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxadiazolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, perhidroazepinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, quinucidinilo, tetrahidroisquinolilo, tetrahidrofurilo o tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo y sulfona de tiamorfolinilo. A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos heterociclilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico enlazado directamente a un grupo alquilo (esto es, heterociclilo  $C_{1-8}$  alquilo de 3 a 15 miembros). A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos heterociclilalquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "heteroarilo" a menos que se especifique otra cosa se refiere a un radical de anillo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido de 5 a 14 miembros, con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S (esto es, heteroarilo de 5 a 14 miembros). El heteroarilo puede ser un sistema de anillo mono-, bi- o tricíclico. Ejemplos de radicales de anillo heteroarilo incluyen oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, furilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzopiranilo, carbazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, purinilo, quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, tiadiazolilo, indolizínilo, acridinilo, fenazinilo y ftalazinilo. A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos heteroarilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical de anillo heteroarilo enlazado directamente a un grupo alquilo (esto es, heteroarilo  $C_{1-8}$  alquilo de 5 a 14 miembros). A menos que se defina o se cite lo contrario, todos los grupos heteroarilalquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

A menos que se especifique otra cosa, el término "sustituido" como se usa aquí, se refiere a la sustitución con uno cualquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: hidroxilo, halógeno carboxilo, ciano, nitro, oxo ( $=O$ ), tio ( $=S$ ), alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo sustituido o no sustituido, hidroxil alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, haloalcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, guanidina sustituida o no sustituida,  $-COOR^x$ ,  $-C(O)R^x$ ,  $-C(S)R^x$ ,  $-C(O)NR^xR^y$ ,  $-C(O)ONR^xR^y$ ,  $-NR^xCONR^yR^z$ ,  $-N(R^x)SOR^y$ ,  $-N(R^x)SO_2R^y$ ,  $-N(N(R^x)R^y)$ ,  $-NR^xC(O)OR^y$ ,  $-NR^xR^y$ ,  $-NR^xC(O)R^y$ ,  $-NR^xC(S)R^y$ ,  $-NR^xC(S)NR^yR^z$ ,  $-SONR^xR^y$ ,  $-SO_2NR^xR^y$ ,  $-OR^x$ ,  $-OC(O)NR^yR^z$ ,  $-OC(O)OR^y$ ,  $-OC(O)R^x$ ,  $-OC(O)NR^xR^y$ ,  $-SR^x$ ,  $-SOR^x$ ,  $-SO_2R^x$ , y  $-ONO_2$ , en donde cada ocurrencia de  $R^x$ ,  $R^y$  y  $R^z$  son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. Los sustituyentes en los grupos "sustituidos" antes mencionados no pueden ser sustituidos adicionalmente. Por ejemplo, cuando el sustituyente en "alquilo sustituido" es "arilo sustituido", el sustituyente en "arilo sustituido" puede ser alquenilo no sustituido pero no puede ser "alquenilo sustituido".

El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de tales sales incluyen acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilnitrito, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato, difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclatato, tosolato, trietyoduro y valerato. Ejemplos de sales derivadas de

bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganeso, potasio, sodio y zinc.

5 El término "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o condición incluye: (a) prevenir o retrasar la aparición de los síntomas clínicos del estado, trastorno o condición que se desarrolla en un sujeto que puede estar afligido con o predispuestos al estado trastorno o condición pero que aún no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o condición; (b) inhibir el estado, trastorno o condición, esto es, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma; o (c) aliviar la enfermedad, esto es, provocar la regresión del estado, trastorno o condición o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

10 El término "sujeto" incluye mamíferos (especialmente humanos) y otros animales, tales como los animales domésticos (por ejemplo, animales domésticas, incluyendo perros y gatos) y los animales no domésticos (tales como de vida silvestre).

15 Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado, trastorno o condición, es suficiente para efectuar tal tratamiento. La "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su severidad y la edad, peso, condición física y respuesta del sujeto que se va a tratar.

20 La sensación de dolor puede ser disparada por cualquier número de estímulos físicos o químicos y las neuronas sensoriales que median la respuesta a estos estímulos nocivos se denominan como "nociceptores". Los nociceptores son neuronas aferentes sensoriales primarias (fibras C y A $\delta$ ) que se activan por una amplia variedad de estímulos nocivos que incluyen modalidades químicas, mecánicas, térmicas, y de protones (pH <6). Los nociceptores son los nervios que detectan y responden a las partes del cuerpo que sufren daños. Señalan irritación del tejido, lesión inminente o lesión real. Cuando se activan, transmiten las señales de dolor (a través de los nervios periféricos, así como la médula espinal) al cerebro.

25 El término "dolor crónico" usualmente se refiere al dolor que persiste durante 3 meses o más y puede llevar a cambios significativos en la personalidad de un paciente, el estilo de vida, la capacidad funcional y la calidad de vida en general. El dolor crónico puede clasificarse bien sea como nociceptivo o como neuropático. El dolor nociceptivo incluye dolor inducido por lesión de los tejidos y dolor inflamatorio tal como el asociado con la artritis. El dolor neuropático es causado por daño a los nervios sensoriales del sistema nervioso periférico o central y se mantiene por el procesamiento somatosensorial aberrante. El dolor típicamente está bien localizado, constante, y frecuentemente con una calidad aguda o sensación pulsátil. El dolor visceral es el subtipo de dolor nociceptivo que involucra a los órganos internos. Tiende a ser episódica y mal localizado. El dolor nociceptivo es usualmente de tiempo limitado, es decir, cuando se cura la lesión tisular, el dolor típicamente se resuelve (la artritis es una notable excepción en que no es de tiempo limitado).

#### Composiciones farmacéuticas

35 Los compuestos de la invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones pueden prepararse usando procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto de la invención. La composición farmacéutica de la presente solicitud de patente comprende uno o más compuestos descritos aquí y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Típicamente, los excipientes farmacéuticamente aceptables son aprobados por las autoridades reguladoras o son generalmente considerados como seguros para el consumo humano o animal. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen vehículos, diluyentes, deslizantes y lubricantes, conservantes, agentes reguladores, agentes quelantes, polímeros, agentes gelificantes, agentes viscosificantes, y solventes.

45 Ejemplos de vehículos adecuados incluyen agua, soluciones salinas, alcoholes, polietileno glicoles, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, ácido esteárico, éteres de alquilo inferior de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos y polioxietileno.

La composición farmacéutica puede incluir también uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes conservantes, reguladores, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes o cualquier combinación de los anteriores.

50 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en formas convencionales, por ejemplo, cápsulas, tabletas, soluciones, suspensiones, inyectables o productos para aplicación tópica. Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse a fin de proveer un perfil de liberación deseado.

55 La administración de los compuestos de la invención, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo utilizando cualquiera de las rutas aceptadas para administración de composiciones farmacéuticas. La ruta de administración puede ser cualquier ruta que transporte efectivamente el compuesto activo

de la solicitud de patente al sitio apropiado o deseado de acción. Las rutas adecuadas de administración incluyen la oral, nasal, bucal, dérmica, intradérmica, transdérmica, parenteral, rectal, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, o tópica.

5 Formulaciones orales sólidas incluyen tabletas, cápsulas (de gelatina blanda o dura), grageas (que contienen el ingrediente activo en forma de polvo o pellas), trocillos y pastillas.

Las formulaciones líquidas incluyen jarabes, emulsiones y líquidos inyectables estériles, tales como suspensiones o soluciones.

10 Formas de dosificación tópica de los compuestos incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, polvos, soluciones, gotas para los ojos o los oídos, y apósitos impregnados, y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, solventes para ayudar a la penetración del fármaco.

Las composiciones farmacéuticas de la presente solicitud de patente se pueden preparar por técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice de Pharmacy, 20a Ed, 2003 (Lippincott Williams & Wilkins).

15 Las dosis adecuadas de los compuestos para uso en el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos aquí pueden ser determinados por los expertos en la técnica relevante. Las dosis terapéuticas se identifican generalmente a través de una dosis que van a estudio en humanos sobre la base de evidencias preliminares derivadas de estudios en animales. Las dosis son generalmente suficientes para producir como resultado un beneficio terapéutico deseado sin causar efectos colaterales no deseados. El modo de administración, las formas de dosificación, y excipientes farmacéuticos adecuados también puede ser bien utilizados y ajustados por los expertos  
20 en la técnica. Todos los cambios y modificaciones se contemplan dentro del alcance de la presente solicitud de patente.

25 En otra realización, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe aquí, un segundo agente terapéutico, y, opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica incluye un compuesto como se describe aquí y un segundo agente terapéutico, en donde cada uno de los compuestos descritos aquí y el segundo agente terapéutico se formulan en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

#### Usos médicos

30 Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles ya que pueden inhibir la actividad de prostaglandina E sintasa (y en particular prostaglandina E sintasa-1 microsomal (mPGES-1)), esto es, previenen, inhiben o suprimen la acción de mPGES-1 o un complejo del cual la enzima mPGES-1 forma parte, y/o puede provocar efecto modulador de mPGES-1. Los compuestos de la invención son por tanto útiles en el tratamiento de aquellas condiciones tratables mediante la inhibición de una PGES, y particularmente de mPGES-1.

35 Por lo tanto se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de la inflamación. El término "inflamación" se entenderá por aquellos expertos en la técnica que incluye cualquier condición caracterizada por una respuesta protectora localizada o una sistémica, que puede ser provocada por un trauma físico, infección, enfermedades crónicas, tales como las mencionados de aquí en adelante, y/o reacciones químicas y/o fisiológicas por estímulos externos (por ejemplo, como parte de una respuesta alérgica). Cualquier respuesta, que puede servir para destruir, diluir o secuestrar tanto el agente lesivo como el tejido lesionado, puede manifestarse mediante, por  
40 ejemplo, calor, hinchazón, dolor, enrojecimiento, dilatación de los vasos sanguíneos y/o flujo sanguíneo incrementado.

45 El término "inflamación" también se entiende que incluye cualquier enfermedad inflamatoria, trastorno o condición per se, cualquier condición que tiene un componente inflamatorio asociado a ella, y/o cualquier condición caracterizada por la inflamación como un síntoma, que incluye, entre otras cosas, agudo, crónico, ulceroso, específico, alérgico, infección por patógenos, reacciones inmunes debido a la hipersensibilidad, entrada de cuerpos extraños, lesión física, y o inflamación necrótica, y otras formas de inflamación conocida por los expertos en la técnica. El término también incluye por lo tanto, para los propósitos de esta invención, dolor inflamatorio, dolor en general y/o fiebre.

50 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, dolor inflamatorio, dolor crónico, dolor agudo, fiebre, migraña, dolor de cabeza, dolor de espalda baja, fibromialgia, trastornos miofasciales, infecciones virales (por ejemplo, influenza, resfriado común, herpes zoster, hepatitis C y SIDA), infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, dismenorrea, quemaduras, procedimientos quirúrgicos o dentales, enfermedades malignas (por ejemplo, cáncer de seno, cáncer de colon y cáncer de próstata), síndrome de hiperprostaglandina E, síndrome clásico de Bartter, aterosclerosis, gota, artritis, osteoartritis, artritis  
55 juvenil, artritis reumatoide, artritis reumatoide de inicio juvenil, fiebre reumática, espondilitis anquilosante,

enfermedad de Hodgkin, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, pancreatitis, nefritis, bursitis, conjuntivitis, iritis, escleritis, uveitis, curación de heridas, dermatitis, eczema, psoriasis, apoplejía, diabetes mellitus, trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos alérgicos, rinitis, úlceras, colitis ulcerosa de media a moderadamente activa, poliposis adenomatosa familiar, enfermedad cardíaca coronaria, sarcoidosis y cualquier otra enfermedad con un componente inflamatorio.

Los compuestos de la invención también pueden tener efectos que no están ligados a mecanismos inflamatorios, tales como en la reducción de la pérdida ósea en un sujeto. Condiciones que pueden mencionarse en este sentido incluyen osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de Paget y/o enfermedades periodontales.

En virtud de la actividad inhibidora de la mPGES-1 de los compuestos de la presente invención, los compuestos son útiles para el alivio del dolor, fiebre e inflamación de una variedad de condiciones incluyendo fiebre reumática, síntomas asociados con la influenza u otras infecciones virales, resfriado común, dolor de las espaldas baja y de cuello, dismenorrea, dolor de cabeza, migraña (tratamiento agudo y profiláctico), dolor de muelas, esguinces y torceduras, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo la artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedades degenerativas de las articulaciones (osteoartritis), gota aguda y espondilitis anquilosante, síndromes de dolor musculoesquelético agudos, subagudos y crónicos, tales como bursitis, quemaduras, lesiones y dolor después de cirugías (dolor post-operatorio) y procedimientos dentales, así como el tratamiento preventivo del dolor quirúrgico. El dolor puede ser dolor leve, dolor moderado, dolor severo, dolor musculoesquelético, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor de espalda, como dolor agudo visceral, neuropatías, trauma agudo, estados de dolor de mononeuropatía inducidos por quimioterapia, estados de dolor de polineuropatía inducidos (such as diabetic peripheral neuropathy & chemotherapy induced neuropathy tales como neuropatía periférica diabética y neuropatía inducida por quimioterapia), estados de dolor de neuropatía autonómica, lesión del sistema nervioso periférico (PNS) o lesión del sistema nervioso central (CNS) o enfermedad relacionada con estados de dolor, poliradiculopatías de cervicales, tipo lumbar o ciática, síndrome de cauda equina, el síndrome piriforme, paraplejía, cuadriplejía, estados de dolor relacionados con diversas condiciones de polineuritis subyacentes de diversas infecciones, lesiones químicas, exposición a la radiación, enfermedad subyacente o condiciones de deficiencia (tales como el beriberi, deficiencias vitamínicas, hipotiroidismo, porfiria, cáncer, VIH, enfermedades autoinmunes tales como la esclerosis múltiple y lesión de la médula espinal, fibromialgia, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración, apoplejía, dolor posterior a la apoplejía, trastornos inflamatorios, esofagitis, trastorno de reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis, úlcera duodenal del estómago, dolor muscular, dolor debido a cólicos y dolor referido. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de la endometriosis, la artropatía hemofílica y la enfermedad de Parkinson.

Los compuestos de la presente invención también inhibirán la contracción del músculo liso inducido por prostanoïdes mediante la prevención de la síntesis de prostanoïdes contráctiles y por lo tanto pueden ser de uso en el tratamiento de la dismenorrea, parto prematuro y el asma.

Además, los compuestos de la presente invención pueden inhibir las transformaciones neoplásicas celulares y el crecimiento de tumor metastático y por lo tanto se pueden utilizar en el tratamiento del cáncer, y el dolor asociado con el cáncer. Adicionalmente, la presente invención provee realizaciones preferidas de los usos como se describen aquí, en el que el cáncer incluye Leucemia Linfoblástica Aguda, Leucemia Mieloide Aguda, Cáncer de Adolescentes, Carcinoma Adrenocortical, Cáncer Anal, Cáncer del Apéndice, Astrocitomas, Teratoïdeo Atípico, Carcinoma de Células Basales, Cáncer del Conducto Biliar, Extrahepático, Cáncer de Vejiga, Cáncer de Hueso, Glioma del Tronco Cerebral, Tumor Cerebral, Cáncer de Seno, Tumores Bronquiales, Linfoma de Burkitt, Tumor Carcinoïde, Carcinoma de Origen Primario Desconocido, Tumores Cardíacos (Corazón), Tumores del Sistema Nervioso Central, Cáncer Cervical, Cánceres de la Niñez, Cordoma, Leucemia Linfocítica Crónica, Leucemia Mielogenosa Crónica, Trastornos Mieloproliferativos Crónicos, Cáncer de Colon, Cáncer Colorrectal, Craneofaringioma, Linfoma Cutáneo de Células T, Cáncer Extrahepático del Ducto Biliar, Carcinoma Ductal In Situ, Tumores Embrionarios, Cáncer del Sistema Nervioso Central, Cáncer Endometrial, Ependimoma, Cáncer de Esófago, Estesioneuroblastoma, Sarcoma de Ewing, Tumores de Células Germinales Extracraneales, Tumor de Células Germinales Extragonadales, Cáncer del Ducto Biliar Extrahepático, Cáncer de Ojo, Histiocitoma Fibroso de Hueso, Maligno, y Osteosarcoma, Cáncer de Vesícula Biliar, Cáncer Gástrico (de Estómago), Tumor Carcinoïde Gastrointestinal, Tumores Estromales Gastrointestinales, Tumor de Células Germinales, Tumor Trofoblástico Gestacional, Glioma, Leucemia de Células Pilosas, Cáncer de Cabeza y Cuello, Cáncer de Corazón, Cáncer Hepatocelular (Hígado), Histiocitosis, Células de Langerhans, Linfoma de Hodgkin, Cáncer de la Hipofaringe, Melanoma Intraocular, Tumores de Células de Islotes, Tumores Neuroendocrinos pancreáticos, Sarcoma de Kaposi, Cáncer de Riñón, Histiocitosis de Células de Langerhans, Cáncer de Laringe, Leucemia Linfoblástica Aguda, Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia Linfocítica Crónica, Leucemia Mielogenosa Crónica, Leucemia de Células Pilosas, Cáncer de Labios y de Cavidad Oral, Cáncer de Hígado, Carcinoma Lobular In Situ, Cáncer de Pulmón, Linfoma Relacionado con el SIDA, Linfoma Cutáneo de Células T, Linfoma de Hodgkin, Linfoma No Hodgkin, Linfoma primario del Sistema Nervioso Central (CNS), Macroglobulinemia, Waldenström, Cáncer de Seno Masculino, Histiocitoma Fibroso Maligno de Hueso y Osteosarcoma, Melanoma, Carcinoma de Células de Merkel, Mesotelioma, Maligno, Cáncer Escamoso Metastático del Cuello con Tumor Primario Oculto, Carcinoma de la Línea Media del Tracto que Involucra el Gen NUT, Cáncer de Boca, Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple, Neoplasma de Células de Plasma/Mieloma Múltiple, Micosis

5 Fungoide, Síndromes Mielodisplásicos, Neoplasias Mielodisplásicas/Mieloproliferativas, Leucemia Mielogénica, Leucemia Mielogénica Aguda, Leucemia Mielogénica Crónica, Mieloma Múltiple, Trastornos Mieloproliferativos Crónicos, Cáncer de Cavidad Nasal y del Seno Paranasal, Cáncer Nasofaríngeo, Neuroblastoma, Linfoma No Hodgkin, Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas, Cáncer Oral, Cáncer de la Cavidad Oral, Cáncer de Labio y la Orofaringe, Osteosarcoma e Histiocitoma Fibroso Maligno Óseo, Cáncer de Ovario, Cáncer de Páncreas, Papilomatosis, Paraganglioma, Cáncer del Seno Paranasal y de la Cavidad Nasal, Cáncer de Paratiroides, Cáncer de Pene, Cáncer de Faringe, Feocromocitoma, Tumor Pituitario, Neoplasia de Células Plasmáticas/Mieloma Múltiple, Blastoma Pleuropulmonar, Embarazo y Cáncer de Seno, Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central (CNS), Cáncer de Próstata, Cáncer de Recto, Cáncer de Células Renales (Riñón), Pelvis Renal y del Uréter, Cáncer de Células de Transición, Retinoblastoma, Rhabdomyosarcoma, Cáncer de Glándula Salival, Sarcoma de Ewing, Sarcoma de Kaposi, Osteosarcoma, Radomiosarcoma, Sarcoma de Tejidos Blandos, Sarcoma Uterino, Síndrome de Sézary, Cáncer de Piel, Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas, Cáncer del Intestino Delgado, Sarcoma de Tejidos Blandos, Carcinoma de Células Escamosas, Cáncer de Cuello Escamoso Con Tumor Primario Oculto, Metastásico, Cáncer de Estómago (Gástrico), Linfoma de Células T, Cutáneo, Cáncer Testicular, Cáncer de Garganta, Carcinoma de Timoma y Tímico, Cáncer de Tiroides, Cáncer de Células de Transición de la Pelvis Renal y del Uréter, Tumor Trofoblástico, Gestacional, Primario Desconocido, Carcinoma de, Uréter y Pelvis Renal, Cáncer de Células de Transición, Cáncer de la Uretra, Cáncer Uterino, Endometrial, Sarcoma Uterino, Cáncer Vaginal, Cáncer de Vulva, Waldenström, Macroglobulinemia, Tumor de Wilms y Cánceres de la Mujer.

20 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad, trastorno, síndrome o codición seleccionada del grupo que consiste de inflamación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, dolor, dolor inflamatorio, dolor crónico, dolor agudo, fiebre, migraña, dolor de cabeza, dolor de espalda baja, fibromialgia, trastornos miofasciales, infecciones virales, gripe, resfriado común, herpes zoster, hepatitis C, SIDA, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, dismenorrea, quemaduras, cirugías o procedimientos dentales, síndrome de enfermedades malignas de hiperprostaglandina E, síndrome de Bartter clásico, sinovitis, aterosclerosis, gota, artritis, osteoartritis, artritis juvenil, artritis reumatoide, artritis reumatoide de inicio juvenil, fiebre reumática, espondilitis anquilosante, enfermedad de Hodgkin, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, pancreatitis, nefritis, bursitis, conjuntivitis, iritis, escleritis, uveítis, curación de heridas, dermatitis, eczema, psoriasis, apoplejía, diabetes mellitus, cáncer, trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos alérgicos, rinitis, úlceras, colitis ulcerosa leve a moderadamente activa, poliposis adenomatosa familiar, enfermedad cardíaca coronaria, y sarcoidosis.

30 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de dolor, dolor crónico, dolor agudo, dolor artrítico reumatoide o dolor osteoartrítico.

35 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación, trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento, prevención o el manejo del cáncer.

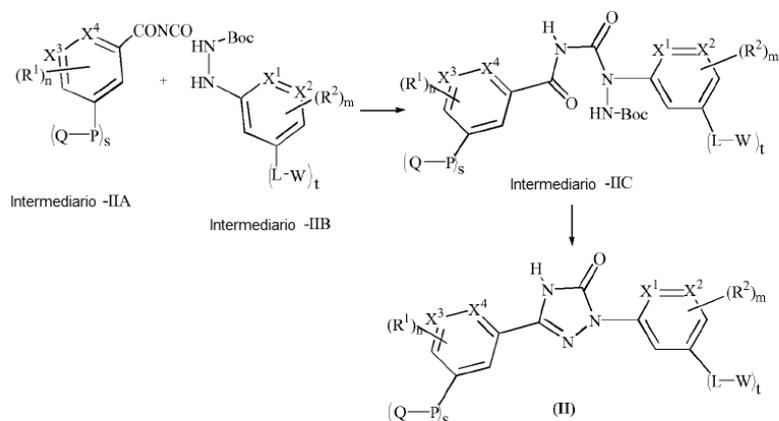
40 Los compuestos de la presente invención están indicados tanto en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de las condiciones antes mencionadas. Para el uso terapéutico antes mencionado, la dosificación administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosificación diaria del compuesto de la invención puede estar en el rango de 0.05 mg/kg a 100 mg/kg.

#### Métodos generales de preparación

45 Los compuestos descritos aquí, incluyendo los compuestos de fórmula general (II), (III) y (IV) y los ejemplos específicos se pueden preparar usando técnicas conocidas para un experto en la técnica a través de las secuencias de reacción descritas en el Esquema Sintético I, el Esquema Sintético II, el Esquema Sintético III, el Esquema Sintético IV, el Esquema Sintético V, el Esquema Sintético VI, el Esquema Sintético VII, el Esquema sintético VIII, el Esquema Sintético IX, el Esquema Sintético X y el Esquema Sintético XI, así como por otros métodos. Adicionalmente, en los siguientes esquemas, donde se mencionan ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, solventes específicos, etc., se entiende que otros ácidos, bases, agentes de acoplamiento, reactivos adecuados, etc., pueden ser utilizados y están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Las modificaciones de las condiciones de reacción, por ejemplo, la temperatura, la duración de la reacción o combinaciones de los mismos, se contemplan como parte de la presente invención. Los compuestos obtenidos mediante el uso de las secuencias de reacción generales pueden ser de pureza insuficiente. Estos compuestos pueden ser purificados mediante el uso de cualquiera de los métodos para la purificación de compuestos orgánicos conocidos para las personas expertas en la técnica, por ejemplo, cristalización o cromatografía de columna en sílica gel o alúmina usando diferentes solventes en relaciones adecuadas. Todos los posibles isómeros y estereoisómeros geométricos se contemplan dentro del alcance de esta invención.

El compuesto de fórmula (II) se puede preparar siguiendo las etapas sintéticas representadas en el Esquema Sintético II (en donde  $R^1$ ,  $R^2$ , L, P, Q, W,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ , m, n, s y t son tal como se definen con respecto a un compuesto de fórmula (II)).

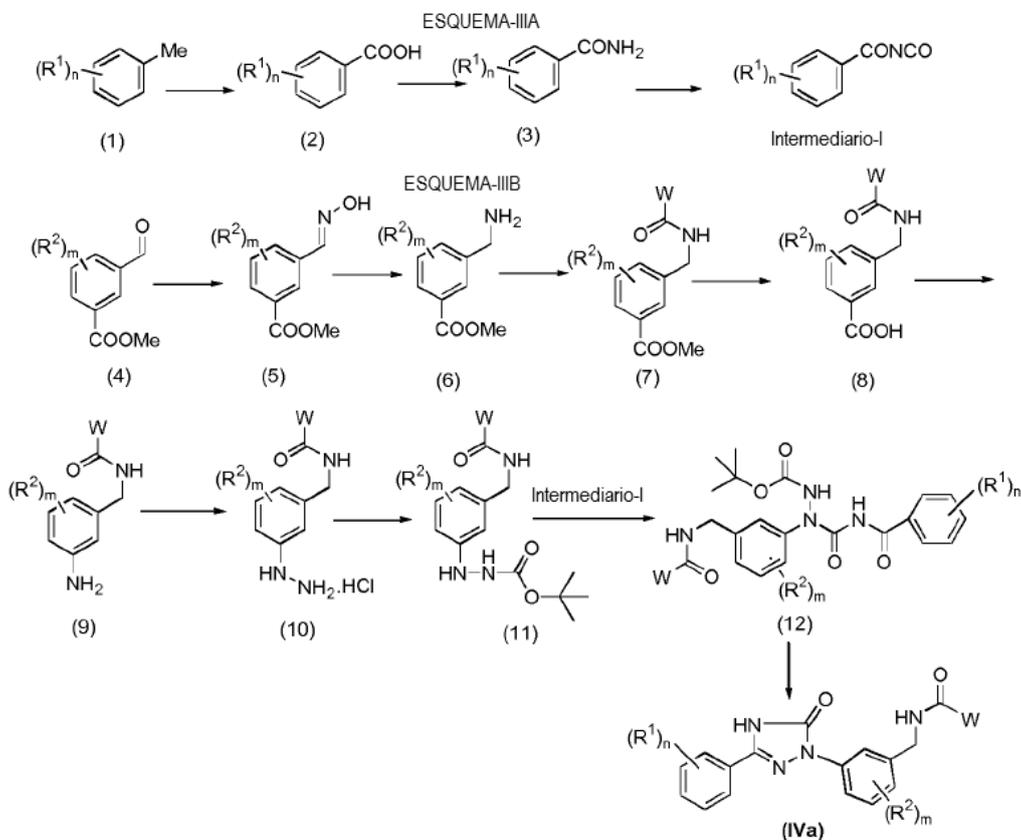
### Esquema Sintético II



- 5 Un compuesto de isocianato de fórmula (Intermediario IIA) se puede obtener a partir de un correspondiente ácido, amida o un derivado de haluro de ácido. Un compuesto de fórmula (Intermediario IIA) se puede tratar con (o acoplarse a) un compuesto de fórmula (Intermediario IIB) para formar un compuesto de fórmula (Intermediario IIC). Un compuesto de fórmula (Intermediario IIC) se puede tratar con un ácido tal como un ácido orgánico (por ejemplo, TFA, CSA o ácido metanosulfónico) a temperatura ambiente para obtener un compuesto de fórmula (II). De acuerdo con el proceso, el compuesto de fórmula (Intermediario IIA) puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (Intermediario IIB) en un solvente tal como DCM, tolueno o EDC. De acuerdo con el proceso, el compuesto de fórmula Intermediario IIC puede ser aislado o no aislado.
- 10

15 Una metodología para la preparación de compuesto de fórmula (IVa) se representa esquemáticamente en el Esquema Sintético III (en donde  $R^1$ ,  $R^2$ , W, m, y n son como se definen con respecto a un compuesto de fórmula (IV)).

## Esquema Sintético III

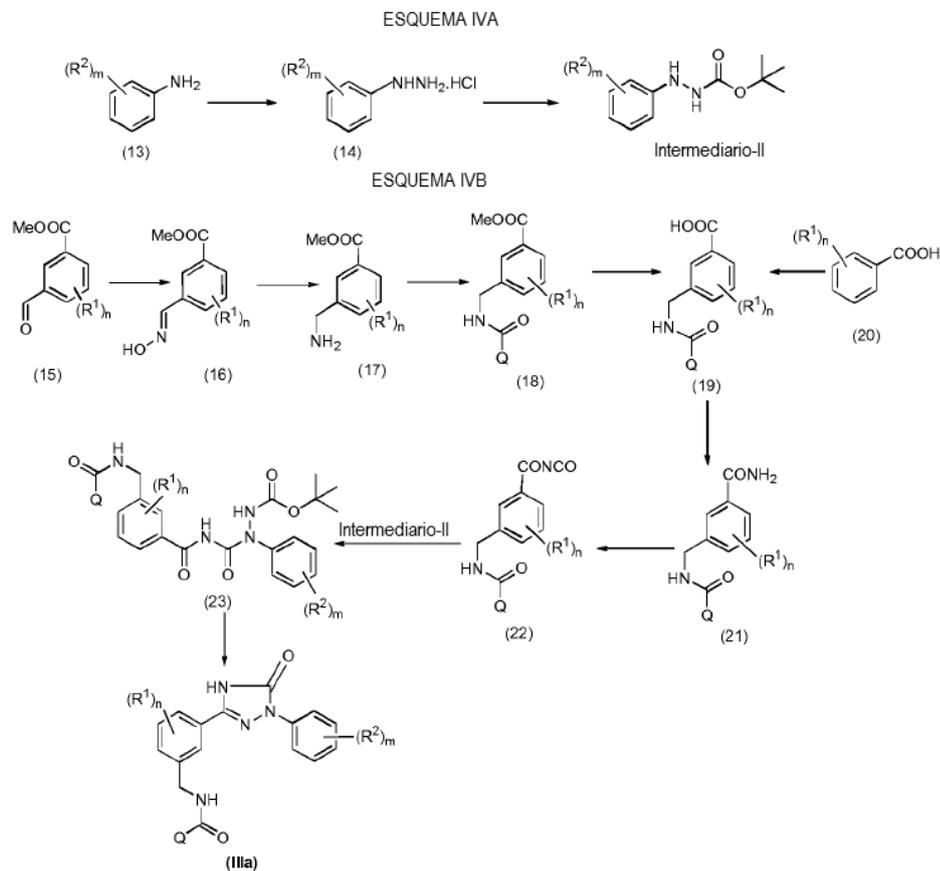


Un compuesto de fórmula (1) (Esquema IIIA) se puede convertir en un compuesto de fórmula (2) mediante el uso de métodos de oxidación generales conocidos en la técnica usando agentes oxidantes tales como  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ , etc. Un compuesto de fórmula (2) se puede convertir en un compuesto de fórmula (3) mediante el uso de condiciones de reacción tales como cloruro de oxalilo/ $\text{NH}_3$ , cloruro de tionilo/ $\text{NH}_3$  o EDCI/ $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Un compuesto de fórmula (3) puede ser tratada con cloruro de oxalilo en solventes tales como EDC o tolueno para obtener el Intermediario I (Esquema IIIA).

Un compuesto de fórmula (5) (Esquema IIIB) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (4) de acuerdo con procedimientos conocidos en la literatura y se puede convertir adicionalmente en un compuesto de fórmula (6) mediante agentes reductores conocidos, tales como  $\text{Fe}/\text{HCl}$  o  $\text{Zn}/\text{HCl}$ . Un compuesto de fórmula (6) se puede convertir en un compuesto de fórmula (7) haciéndolo reaccionar con cloruro de carbonilo aromático o alifático usando solvente tal como THF seco. Un compuesto de fórmula (7) se puede convertir en un compuesto de fórmula (8) por hidrólisis, por ejemplo con  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$  o  $\text{LiOH}$ . Un compuesto de fórmula (8) se puede tratar con  $\text{NaN}_3$  y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (por ejemplo, a aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ ) para producir un compuesto de fórmula (9). Un compuesto de fórmula (9) se puede convertir en un compuesto de fórmula (10) por reacción con una solución acuosa de nitrito de sodio y una solución de cloruro estannoso en ácido en  $\text{HCl}$  concentrado. Un compuesto de fórmula (10) se puede convertir en un compuesto de fórmula (11) mediante el uso de una solución acuosa de bases inorgánicas tales como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  o  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y BOC anhídrido en un solvente tal como THF o DMF. Un compuesto de fórmula (11) se puede tratar con Intermediario I para obtener un compuesto de fórmula (12). El compuesto de fórmula (11) puede hacerse reaccionar con el Intermediario I en un solvente aprótico tal como DCM, tolueno o EDC para obtener el compuesto de fórmula (12). Un compuesto de fórmula (12) se puede tratar con ácido orgánico para obtener el compuesto de fórmula (IVa) (Esquema IIIB). El ácido orgánico utilizado en la conversión del compuesto de fórmula (12) puede ser TFA, CSA o ácido metanosulfónico.

Una metodología para la preparación de compuesto de fórmula (IIIa) se representa esquemáticamente en el Esquema Sintético IV (en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , Q, m, y n son como se definen con respecto a un compuesto de fórmula (III)).

## Esquema Sintético IV

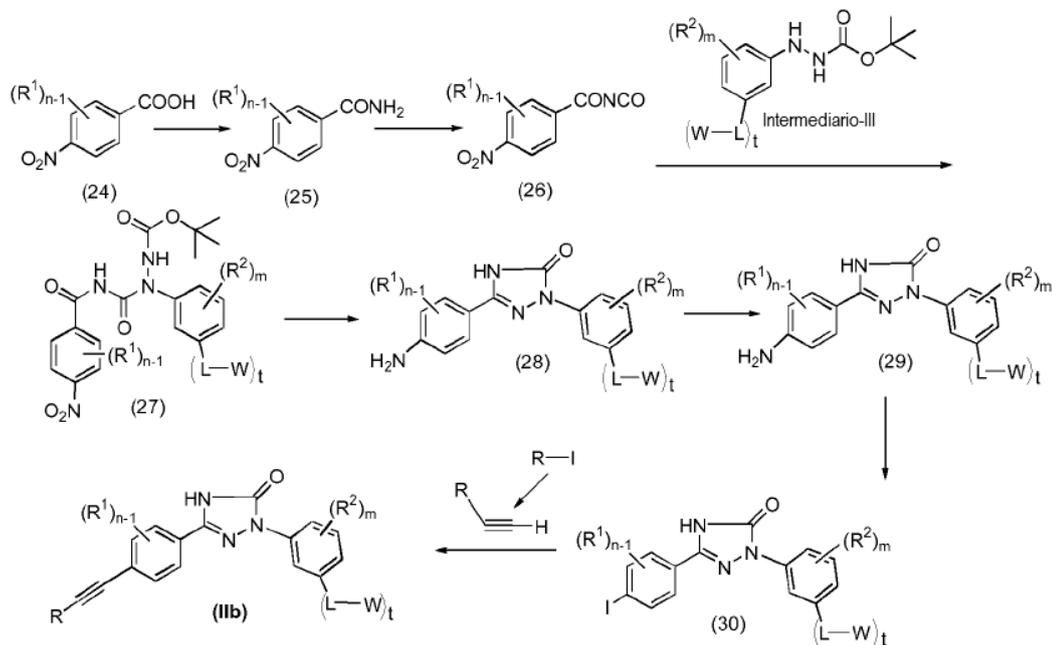


Un compuesto de fórmula (13) se puede convertir en un compuesto de fórmula (14) por reacción con una solución acuosa de nitrito de sodio y una solución de cloruro estannoso en HCl concentrado, que se puede convertir además a Intermediario II mediante el uso de métodos de protección BOC conocidos en la técnica de la síntesis en presencia de bases inorgánicas tales como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  mediante el uso de solventes apróticos tales como THF, DMF a 0–100°C. Un compuesto de fórmula (19) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (15) siguiendo las etapas de reacción como se indica en el Esquema IIB para un compuesto de fórmula (8). Además, un compuesto de fórmula (19) puede ser preparado directamente a partir de un compuesto de fórmula (20) mediante el uso de 2,2,2-trifluoro-N-(hidroximetil) acetamida y ácido sulfúrico. Un compuesto de fórmula (19) se puede convertir en un compuesto de fórmula (21) mediante el uso de condiciones de reacción, tales como cloruro de oxalilo/ $\text{NH}_3$ , cloruro de tionilo/ $\text{NH}_3$  o EDCI/ $\text{NH}_4\text{Cl}$ , que se puede tratar adicionalmente con cloruro de oxalilo en un solvente tal como EDC o tolueno para producir un compuesto de fórmula (22).

Un compuesto de fórmula (22) se puede tratar con Intermediario II para obtener un compuesto de fórmula (23). El compuesto de fórmula (22) puede ser tratada con el Intermediario II en un solvente aprótico, tal como DCM, tolueno o EDC para obtener un compuesto de fórmula (23). Un compuesto de fórmula (23) se puede tratar con ácido orgánico para obtener el compuesto de fórmula (IIIa). El ácido orgánico utilizado en la conversión de un compuesto de fórmula (23) puede ser TFA, CSA o ácido metanosulfónico. El compuesto de fórmula (IIIa) se puede convertir en una amina libre para derivación de amida adicional mediante procedimientos conocidos en la técnica de síntesis.

Una metodología para la preparación del compuesto de fórmula (IIb) se representa esquemáticamente en la Esquema Sintético V (en donde LW,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , R, t, m, y n son como se definen con respecto a un compuesto de fórmula (II)).

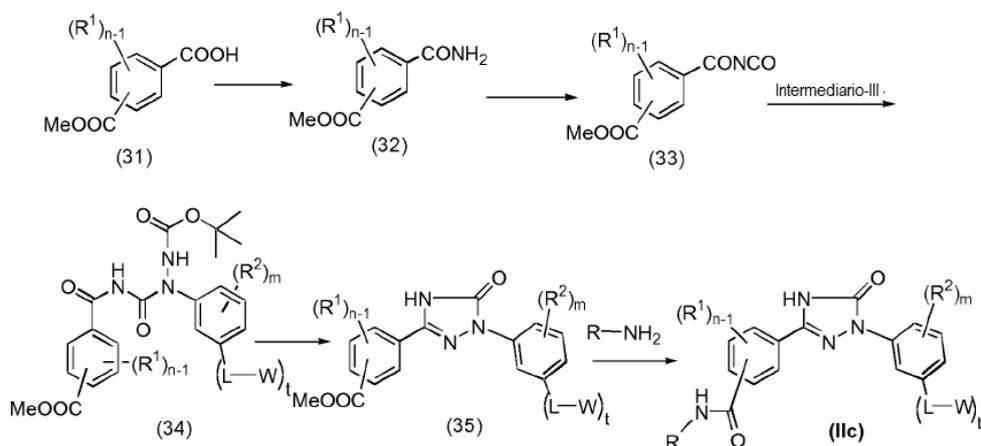
## Esquema Sintético V



Un compuesto de fórmula (24) se puede convertir en un compuesto de fórmula (25) mediante el uso de condiciones de reacción, tales como cloruro de oxalilo/ $\text{NH}_3$ , cloruro de tionilo/ $\text{NH}_3$  o EDCI/ $\text{NH}_4\text{Cl}$ , que se puede tratar adicionalmente con cloruro de oxalilo en un solvente tal como EDC o tolueno para producir un compuesto de fórmula (26). Un compuesto de fórmula (26) se puede tratar con el Intermediario III en un solvente aprótico, tal como DCM, tolueno o EDC para obtener un compuesto de fórmula (27), que luego es tratado adicionalmente con un ácido orgánico, tal como TFA, CSA o ácido metano sulfónico a temperatura ambiente da un compuesto de fórmula (28). Un compuesto de fórmula (28) se puede convertir en un compuesto de fórmula (29) por métodos de reducción conocidos en la técnica de la síntesis tal como Pd/C, Fe-HCl o níquel Raney en un solvente tal como MeOH o EtOH, que puede ser convertido además en un compuesto de fórmula (30) por yodación utilizando KI seguido por diazotización usando PTSA y  $\text{NaNO}_2$ . Un compuesto de fórmula (30) se puede convertir en un compuesto de fórmula (IIb) por una secuencia de transformaciones tales como las reacciones catalizadas de metales de transición, por ejemplo, acoplamiento de Sonogashira.

Una metodología para la preparación del compuesto de fórmula (IIc) se representa esquemáticamente en la Esquema Sintético VI (en donde L, W,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , R, m, y n son como se definen con respecto a un compuesto de fórmula (II)).

## Esquema sintético VI

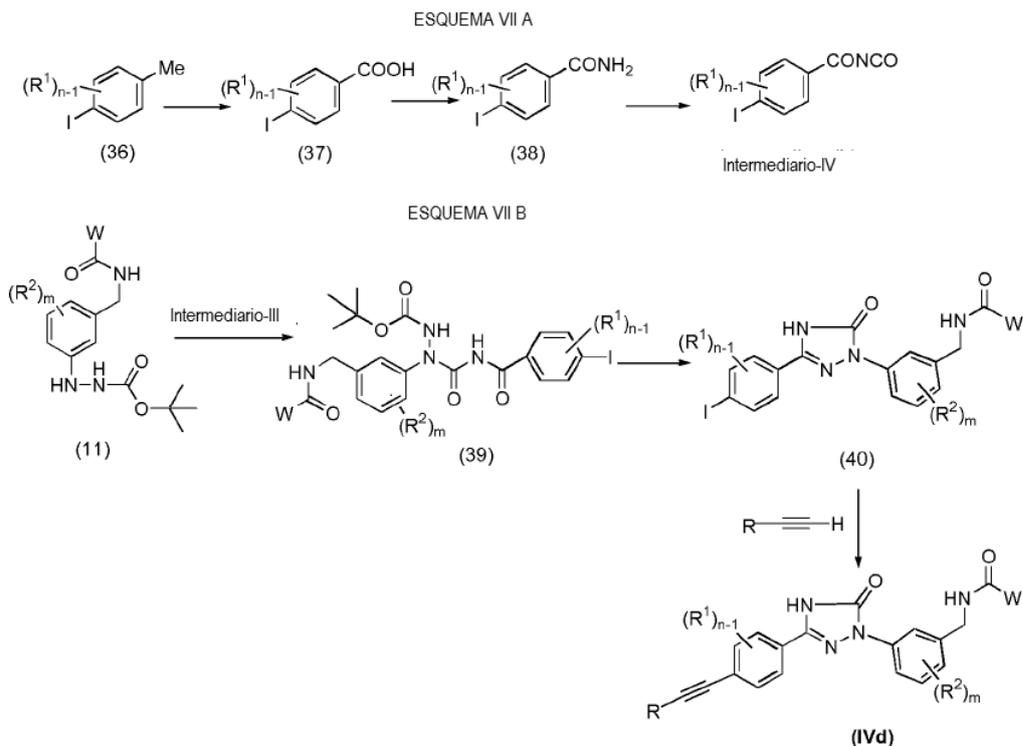


- Un compuesto de fórmula (31) se puede convertir en un compuesto de fórmula (32) mediante el uso de condiciones estándar, tales como cloruro de oxalilo/ $NH_3$ , cloruro de tionilo/ $NH_3$  o EDCI/ $NH_4Cl$ , que se pueden tratar adicionalmente con cloruro de oxalilo en un solvente, tal como EDC o tolueno para producir un compuesto de fórmula (33). Un compuesto de fórmula (33) se puede tratar con (o acoplarse a) el Intermediario III en un solvente aprótico, tal como DCM, tolueno o EDC para obtener un compuesto de fórmula (34), que cuando se trata adicionalmente con ácido orgánico, tal como TFA, CSA o ácido metano sulfónico a temperatura ambiente da un compuesto de fórmula (35). Un compuesto de fórmula (IIc) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (35) mediante el uso de trimetil aluminio y solventes tales como tolueno, xileno o EDC a una temperatura de de 0–100°C.

Alternativamente, el metil éster de un compuesto de fórmula (35) se puede convertir a su derivado de ácido bajo condiciones de hidrólisis, que pueden ser tratadas adicionalmente con las aminas de la fórmula  $R-NH_2$  para producir el compuesto de fórmula (IIc) utilizando condiciones de acoplamiento estándar tales como EDCI, HBTU, HBTU, DCC, etc.

- Una metodología para la preparación de un compuesto de fórmula (IVd) se representa esquemáticamente en el Esquema Sintético VII (en donde  $R^1$ ,  $R^2$ , R, W, m, y n son como se definen con respecto a un compuesto de fórmula (IV)).

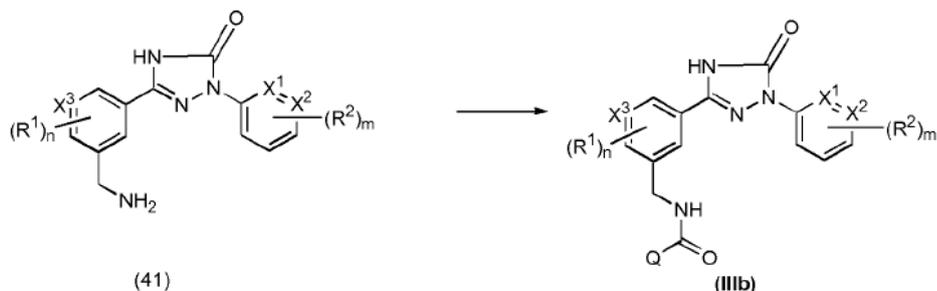
## Esquema Sintético VII



Un compuesto de fórmula (36) se puede convertir en Intermediario IV siguiendo los mismos pasos de reacción como para el Intermediario I descrito en el Esquema IIIA. Un compuesto de fórmula (11) se puede tratar con Intermediario IV en un solvente aprótico, tal como DCM, tolueno o EDC para obtener un compuesto de fórmula (39), que cuando se trata adicionalmente con ácido orgánico, tal como TFA, CSA o ácido metanosulfónico a temperatura ambiente da un compuesto de fórmula (40). Un compuesto de fórmula (40) se puede convertir en un compuesto de fórmula (IVd) por una secuencia de transformaciones tales como las reacciones catalizadas de metales de transición, por ejemplo, acoplamiento de Sonogashira.

En otra metodología, el compuesto de fórmula (IIIb) se puede preparar siguiendo las etapas sintéticas representadas en el Esquema Sintético VIII (en donde  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , Q, m y n son como se definen con respecto a un compuesto de fórmula (III)).

## Esquema Sintético VIII



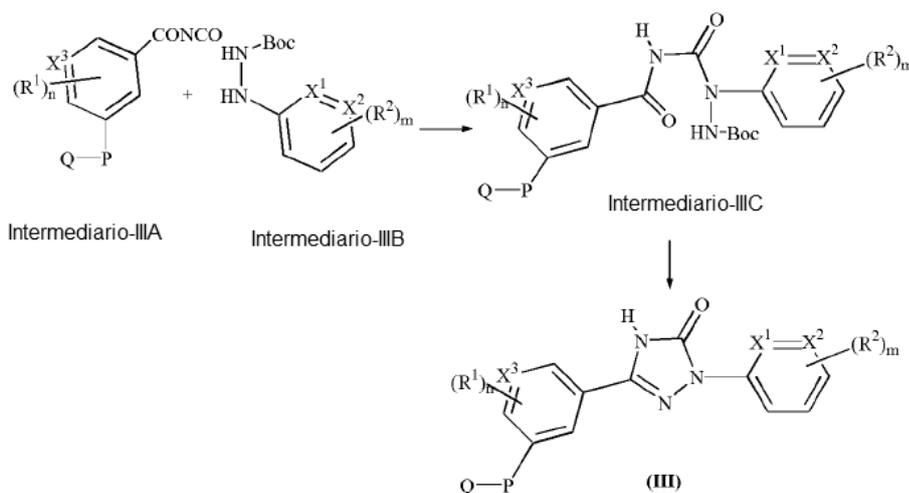
Un compuesto de fórmula (41) puede hacerse reaccionar con  $QC(O)LG$  (en donde LG representa un grupo saliente adecuado (por ejemplo, OH o Cl o Br u O-alkilo)) bajo condiciones de reacción adecuadas para obtener un compuesto de fórmula (IIIb). Cuando LG representa Cl, la reacción puede realizarse en un solvente adecuado tal

15

- como DMF, DCM o THF en el rango de temperatura de 0–120°C, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA o Et<sub>3</sub>N. Adicionalmente, cuando LG representa O–alquilo la reacción se puede realizar con un reactivo adecuado tal como trimetilaluminio o una base fuerte tal como hidruro de sodio (NaH) en un solvente adecuado tal como tolueno o DMF. Cuando LG representa OH, la reacción se puede realizar con un reactivo de acoplamiento adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, 1–etil–3–(3–dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) en un solvente adecuado tal como DMF o tetrahidrofurano (THF) en el rango de temperatura de 0–120°C, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA (diisopropiletilamina) o Et<sub>3</sub>N. Alternativamente, la reacción puede realizarse usando un reactivo adecuado tal como cloroformiato de isobutilo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en un solvente adecuado tal como DMF, DCM o THF, en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA o Et<sub>3</sub>N

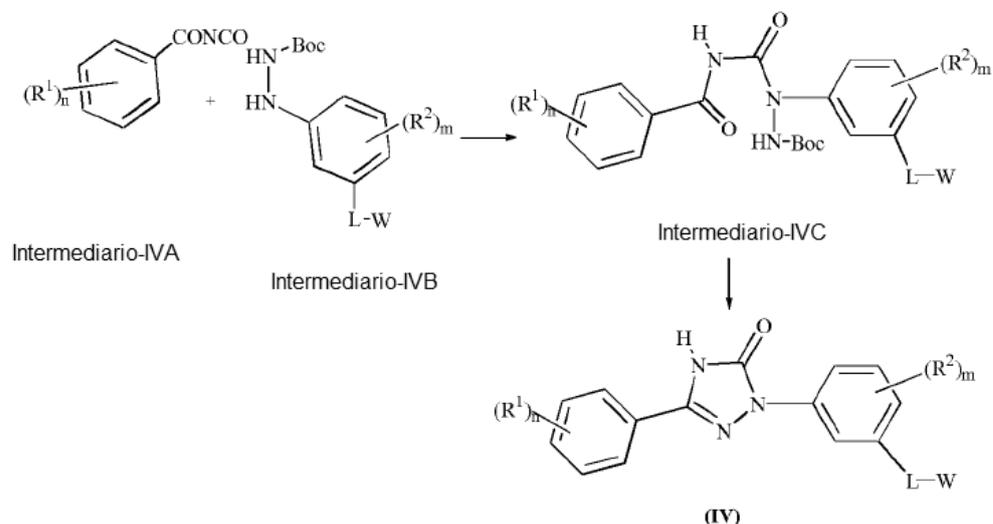
En otra metodología, el compuesto de fórmula (III) se puede preparar siguiendo las etapas sintéticas representadas en el Esquema Sintético IX (en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, P, Q, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, m y n son como se definen con respecto a una compuesto de la fórmula (III)).

### Esquema Sintético IX



- Un compuesto de isocianato de fórmula (Intermediario IIIA) se puede obtener a partir de un correspondiente ácido, amida o un derivado de haluro de ácido. Un compuesto de fórmula (Intermediario IIIA) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (Intermediario IIIB) para formar un compuesto de fórmula (Intermediario IIIC) y el compuesto de fórmula (Intermediario IIIC) se puede convertir en un compuesto de fórmula (III). De acuerdo con el proceso, el compuesto de fórmula (Intermediario IIIA) se puede hacer reaccionar con el compuesto de fórmula (Intermediario IIIB) en un solvente tal como DCM, tolueno o EDC. De acuerdo con el proceso, el compuesto de fórmula (Intermediario IIIC) puede ser aislado o no aislado. De acuerdo con el proceso, el compuesto de fórmula (Intermediario IIIC) se convierte en compuesto de fórmula (III) utilizando un ácido. El ácido utilizado en el proceso puede ser un ácido orgánico tal como TFA, CSA o ácido metanosulfónico.
- En otra metodología, el compuesto de fórmula (IV) se puede preparar siguiendo los pasos sintéticos representados en el Esquema Sintético X(en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, L, W, m y n son como se definen con respecto a un compuesto de fórmula (IV) ).

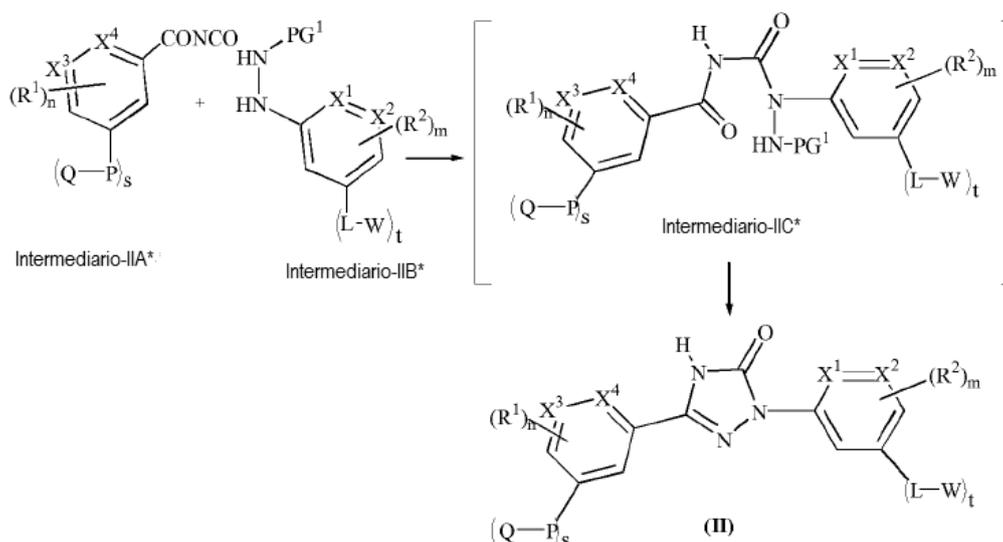
## Esquema Sintético X



Un compuesto de isocianato de fórmula (Intermediario IVA) puede obtenerse a partir de un correspondiente ácido, amida o un derivado de haluro de ácido. Un compuesto de fórmula (Intermediario IVA) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (Intermediario IVB) para formar un compuesto de fórmula (Intermediario IVC) y el compuesto de fórmula (Intermediario IVC) se puede convertir en un compuesto de fórmula (IV). De acuerdo con el proceso, el compuesto de fórmula (Intermediario IVA) puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (Intermediario IVB) en un solvente tal como DCM, tolueno o EDC. De acuerdo con el proceso, el compuesto de fórmula (Intermediario IVC) puede ser aislado o no aislado. De acuerdo con el proceso, el compuesto de fórmula (Intermediario IVC) se convierte en un compuesto de fórmula (IV) utilizando un ácido. El ácido utilizado en el proceso puede ser un ácido orgánico tal como TFA, CSA o ácido metanosulfónico.

En otra metodología, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar siguiendo las etapas sintéticas descritas en el Esquema Sintético XI (en donde  $R^1$ ,  $R^2$ , L, P, Q, W,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ , m, n, s y t son como se definen con respecto a un compuesto de fórmula (II) y  $PG^1$  representa un grupo protector de amina tal como tert-butoxicarbonilo (Boc) o carboxibencilo (Cbz) o bencilo.

## Esquema Sintético XI



Un compuesto de isocianato de fórmula (Intermediario IIA\*) se puede obtener a partir de un correspondiente ácido, amida o un derivado de haluro de ácido. Un compuesto de fórmula (Intermediario IIA\*) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (Intermediario IIB\*) para formar un compuesto de fórmula (Intermediario IIC\*) y el compuesto de fórmula (Intermediario IIC\*) se puede convertir en el compuesto de fórmula (II). De acuerdo con el proceso, el compuesto de fórmula (Intermediario IIA\*) puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (Intermediario IIB\*) en un solvente tal como DCM, tolueno o EDC. De acuerdo con el proceso, el compuesto de fórmula Intermediario IIC\* puede ser aislado o no aislado. De acuerdo con el proceso, el compuesto de fórmula (Intermediario IIC\*) se convierte en compuesto de fórmula (II) utilizando un ácido. El ácido utilizado en el proceso puede ser un ácido orgánico tal como TFA, CSA o ácido metanosulfónico.

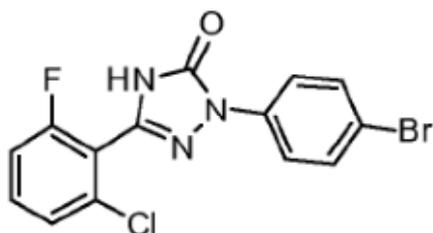
Q, W u otros sustituyentes (por ejemplo, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>) si están presentes en la fórmula (II), (III) o (IV) pueden transformarse en otro grupo químico en una etapa compatible químicamente de la secuencia sintética, en presencia de un reactivo adecuado siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica para obtener el compuesto final de fórmula (II), (III) o (IV).

15 **Parte experimental**

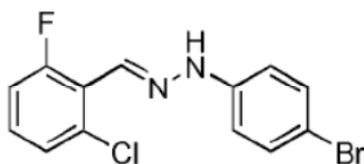
A menos que se establezca otra cosa, la manipulación incluye la distribución de la mezcla de reacción entre la fase orgánica y acuosa se indica entre paréntesis, la separación de las capas y el secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y evaporación del solvente bajo presión reducida. La purificación, a menos que se indique otra cosa, incluye la purificación mediante técnicas cromatográficas en sílica gel, en solventes adecuados de una polaridad adecuada como la fase móvil. Las abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los ejemplos que siguen son: AIBN: azobisisobutironitrilo; NBS: N-bromosuccinimida; CCl<sub>4</sub>: tetracloruro de carbono; CSA: ácido canfor sulfónico; TFA: ácido trifluoroacético; NaHCO<sub>3</sub>: bicarbonato de sodio; PCl<sub>5</sub>: pentacloruro de fósforo; POCl<sub>3</sub>: oxiclорuro de fósforo; NaOtBu: O-tert butilo de sodio; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: carbonato de potasio; DIPEA: N,N-diisopropiletilamina; LDA: diisopropilamida de litio; TEA: trietilamina; TBAF: fluoruro de tetra-n-butilamonio; DCC: N,N'-diciclohexilcarbodiimida; HOBT: 1-hidroxibenzotriazol; TBTU: O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato; HBTU: O-(benzotriazol-1-il)-N, N, N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato; EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; BOP: (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato; Boc/BOC: tert-butoxicarbonilo; BOC anhídrido: dicarbonato de di-tert-butilo; Cbz: benciloxicarbonilo; DAST: trifluoruro de dietilaminosulfuro; PTSA: ácido p-toluenosulfónico; DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM o MDC: Diclorometano; DEE: Dietiléter; DMSO: Dimetil sulfóxido; THF: tetrahidrofurano; EDC: dicloruro de etileno; EtOAc o EA: acetato de etilo; CHCl<sub>3</sub>: cloroformo; MeOH: Metanol; RT: Temperatura ambiente; h: horas.

Intermediario 1

2-(4-bromofenil)-5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

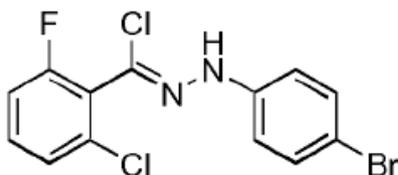


Etapa 1: Preparación de (2E)-1-(4-bromofenil)-2-(2-cloro-6-fluorobencilideno) hidrazina



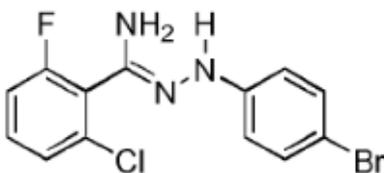
- 5 A una solución de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (1.0 g, 6.32 mmol) en etanol se agregó (4-bromofenil) hidrazina (1.7 g, 7.59 mmol) y solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (0.637 g, 4.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5-6 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel, eluyendo con 4.6% de EA: éter de petróleo, para producir 0.650 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>): δ 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7.23-7.40 (m, 5H), 8.07 (s, 1H), 10.87 (br s, 1H). MS (m/z): 329.17 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10

Etapa 2: Preparación de cloruro de N-(4-bromofenil)-2-cloro-6-fluorobencenocarbohidrazonoilo



- 15 A una solución de (2E)-1-(4-bromofenil)-2-(2-cloro-6-fluorobencilideno) hidrazina (0.300 g, 1.32 mmol) en benceno (10 mL) se agregó PCl<sub>5</sub> (0.330 g, 1.58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La masa de reacción se detuvo en agua, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.110 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>): δ 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 7.45-7.61 (m, 2H), 10.26 (s, 1H). MS (m/z): 361.34 (M-H)<sup>-</sup>.
- 20

Etapa 3: Preparación de N'-(4-bromofenil)-2-cloro-6-fluorobencenocarbohidrazonamida



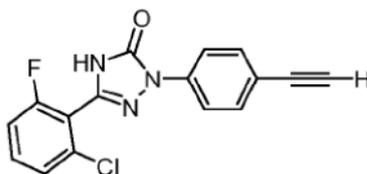
- 5 A una solución fría de cloruro de N-(4-bromofenil)-2-cloro-6-fluorobencenocarbohidrazonoilo (0.070 g, 0.267 mmol) en THF seco se agregó amoníaco acuoso. La masa de reacción se agitó a 0–5°C durante 2–3 h. La masa de reacción se detuvo en agua, se neutralizó con ácido acético diluido y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.040 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 6.29 (br s, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.28–7.50 (m, 3H), 8.33 (s, 1H).

Etapa 4: Preparación de 2-(4-bromofenil)-5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona

- 10 A una solución fría de N'-(4-bromofenil)-2-cloro-6-fluorobencenocarbohidrazonamida (0.050 g, 0.146 mmol) en CHCl<sub>3</sub> se agregó piridina (0.5 mL) y fosgeno (1.0 mL) a 0–5°C. La masa de reacción se agitó a 0–5°C durante 2–3 h. La masa de reacción se detuvo en agua, se neutralizó con ácido acético diluido y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 1.0% de MeOH: DCM para producir 0.020 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 7.50 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56–7.71 (m, 4H), 7.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 12.69 (s, 1H). MS (*m/z*): 368.15 (*M*<sup>+</sup>).

Intermediario 2

- 15 5-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etinilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona

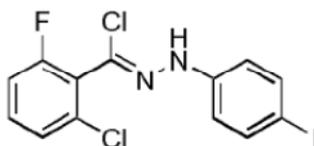


Etapa 1: Preparación de (1*E*)-1-(2-cloro-6-fluorobencilideno)-2-(4-yodofenil)hidrazina



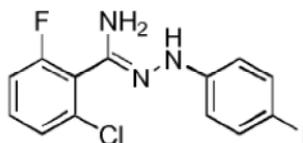
- 25 A una solución de (4-yodofenil)hidrazina (1.0 g, 4.27 mmol) en etanol (10 mL) se agregó lentamente una solución de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (0.675 g, 4.27 mmol) en etanol (10 mL). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5–6 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró para producir 1.2 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26–7.36 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 10.84 (s, 1H). MS (*m/z*): 374.87 (*M*<sup>+</sup>).

Etapa 2: Preparación de cloruro de 2-cloro-6-fluoro-N-(4-yodofenil)bencenocarbohidrazonoilo



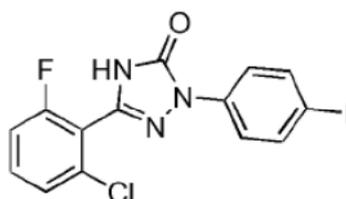
- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 1 usando (1*E*)-1-(2-cloro-6-fluorobencilideno)-2-(4-yodofenil)hidrazina (1.2 g, 3.20 mol), PCl<sub>5</sub> (0.990 g, 4.8 mmol) y benceno (20 mL) para producir 1.0 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.48–7.60 (m, 4H), 10.22 (s, 1H).

Etapa 3: Preparación de 2-cloro-6-fluoro-N-(4-yodofenil)bencenocarbohidrazonamida



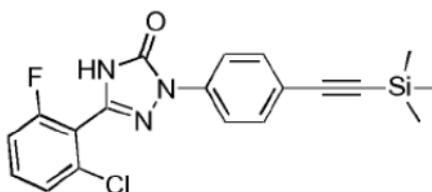
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 1 mediante el uso de cloruro de 2-cloro-6-fluoro-N-(4-yodofenil)benzenocarbhidrazonoilo (1.00 g, 2.44 mmol), amoníaco acoso (2.0 mL) y THF seco (10 mL) para producir 0.900 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  6.28 (br s, 2H), 6.70 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.36–7.42 (m, 3H), 7.45–7.51 (m, 1H), 8.33 (s, 1H).

Etapas 4: Preparación de 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-yodofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Intermediario 1 utilizando 2-cloro-6-fluoro-N-(4-yodofenil)benzeno carbhidrazonamida (0.900 g, 2.31 mmol), piridina (0.65 ml, 5.79 mmol), fosgeno (2.50 ml, 4.63 mmol) y  $\text{CHCl}_3$  (20 mL). El producto crudo obtenido se purificó con cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 1.0% MeOH:DCM para producir 0.400 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.47 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.54–7.82 (m, 5H), 12.62 (s, 1H). MS (m/z): 414.25 (M-H) $^-$

15 Etapas 5: Preparación de 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{4-[(trimetilsilil)etnil]fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



20 A una solución de 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-yodofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0.200 g, 0.483 mmol) en DMSO (2 mL) se agregó etnil(trimetil)silano (0.071 g, 0.724 mmol), yoduro de cobre (0.005 g, 0.007 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.200 g, mmol) y TEA (2.0 ml). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se neutralizó con ácido acético diluido y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.200 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  2.31 (s, 9H), 7.44–7.47 (m, 3H), 7.54–7.71 (m, 3H), 7.94–8.01 (m, 1H), 77.95 (br s, 1H). MS (m/z): 384.29 (M-H) $^-$

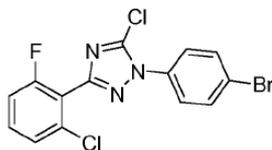
25

Etapas 6: Preparación de 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etnilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

30 A una solución de 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{4-[(trimetilsilil)etnil]fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (0.200 g, 0.570 mmol) en DCM se agregó TBAF (0.362 g, 1.11 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2–3 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se filtró a través de un lecho de celita y se concentró. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 2.0% de MeOH:DCM para producir 0.400 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  4.21 (s, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 3H), 7.67–7.71 (m, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 12.69 (br s, 1H).

## Intermediario 3

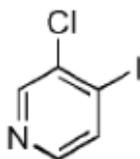
1-(4-bromofenil)-5-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol



- 5 A 2-(4-bromofenil)-5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Intermediario 1, 0.100 g, 0.271 mmol) se agregó  $\text{POCl}_3$ . La masa de reacción se sometió a reflujo durante 48 h. La masa de reacción se detuvo en agua, se basificó con  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0.5% de EA:DCM para producir 0.110 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  7.44 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.60–7.68 (m, 1H), 7.72 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H). MS (m/z): 388.22 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Intermediario 4

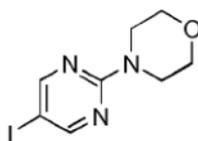
3-Cloro-4-yodopiridina



- 15 A una solución fría de 3-cloro piridina (1.0 g, 8.88 mmol) en THF (30.0 mL) se agregó LDA (5.9 mL, 8.88 mmol) a  $-75^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $-75^\circ\text{C}$  durante 4 h. Se agregó yodo (2.2 g, 8.88 mmol) y se continuó la agitación a  $-75^\circ\text{C}$  durante 1 h. La mezcla de reacción se detuvo en agua a  $-70^\circ\text{C}$ , se extrajo con acetato de etilo y se concentró para producir 0.500 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  8.01 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.63 (s, 1H).

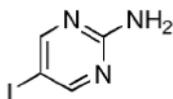
## 20 Intermediario 5

4-(5-Yodopirimidin-2-il)morfolina



Etapa 1: Preparación de 5-yodopirimidin-2-amina

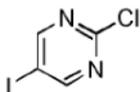
## 25



A una solución de pirimidin-2-amina (1.0 g, 0.010 mol) en DMSO (10 mL) se agregó yodo (3.2 g, 0.012 mol). La mezcla de reacción se agitó a  $120^\circ\text{C}$  durante 1 h. La masa de reacción se detuvo en agua y el exceso de yodo se

neutralizó con metabisulfito de sodio. La masa de reacción se extrajo con acetato de etilo y se concentró para producir 0.400 g del producto deseado.

Etapa 2: Preparación de 2-cloro-5-yodopirimidina



5

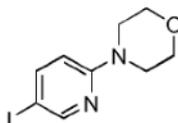
A una solución de 5-yodopiridin-2-amina (10.0 g, 0.045 mol) en acetonitrilo (150 mL) se agregó  $\text{CuCl}_2$  (11.57 g, 0.067 mol) y nitrito de tert-butilo (6.99 g, 0.067 mol). La masa de reacción se calentó a  $70^\circ\text{C}$  durante 5-6 h. La masa de reacción se diluyó con éter y el sólido obtenido se separó por filtración. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con DCM para producir 1.700 g del producto deseado.

10 Etapa 3: Preparación de 4-(5-yodopirimidin-2-il)morfolina

La mezcla de 2-cloro-5-yodopiridina (0.200 g, 0.836 mmol) en morfolina (3.0 mL) se sometió a reflujo durante 2-3 h. La masa de reacción se detuvo en agua y el sólido obtenido se separó por filtración. El sólido obtenido se secó para producir 0.180 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.63(s, 8H), 8.52 (s, 2H); MS (m/z): 292.25 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

15 Intermediario 6

4-(5-Yodopiridin-2-il)morfolina

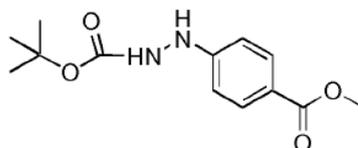


20 Una solución de 2-cloro-5-yodo piridina (0.200 g, 0.836 mmol) en morfolina (3.0 mL) se sometió a reflujo durante 12-15 h. La masa de reacción se detuvo en hielo y el sólido obtenido se separó por filtración para producir 0.170 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.40 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.67 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H), 6.74 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 8.28 (s, 1H).

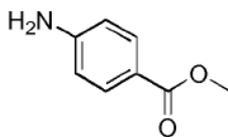
Intermediario 7

2-[4-(metoxicarbonil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo

25

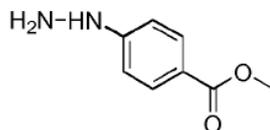


Etapa 1: Preparación de 4-aminobenzoato de metilo



- 5 A una solución de ácido 4-amino benzoico (20.0 g, 0.14 mol) en metanol (400 mL) se agregó ácido sulfúrico concentrado (40 mL). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6–7 h. La masa de reacción se detuvo con agua y se basificó con  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 15.0 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  3.72 (s, 3H), 5.96 (br s, 2H), 6.55 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H) MS (m/z): 152.21 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Etapa 2: Preparación de 4-hidrazinilbenzoato de metilo



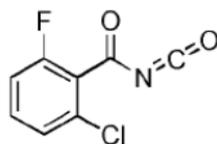
- 10 A una solución fría de 4-aminobenzoato de metilo (15.0 g, 0.099 mol) en HCl concentrado se agregó solución acuosa de nitrito de sodio (7.5 g, 0.109 mmol) a 0–5°C. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1–2 h. La masa de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó cloruro estannoso (0.049 g, 0.210 mmol) y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2–3 h. La masa de reacción se filtró para producir 17.0 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  3.77 (s, 3H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 10.69 (br s, 2H); MS (m/z): 167.28 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Etapa 3: Preparación de 2-[4-(metoxicarbonil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo

- 20 A una solución de 4-hidroxibenzoato de metilo (10.0 g, 0.049 mol) en DCM (150 mL) se agregó TEA (10 mL) y BOC anhídrido (10.7 g, 0.049 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El sólido obtenido se lavó con pentano para producir 6.5 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  1.40 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 6.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.74 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H).

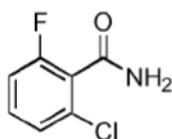
Intermediario 8

2-Cloro-6-fluorobenzoil isocianato



25

Etapa 1: Preparación de 2-cloro-6-fluorobenzamida



Una solución de 2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (8.0 g, 51.61 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (50 mL) se calentó a 60–70°C durante 6–7 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 5.5 g del producto deseado.

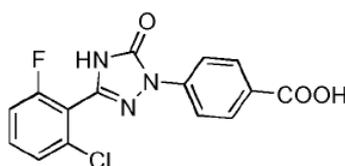
Etapa 2: Preparación de 2-cloro-6-fluorobenzoil isocianato

- 5 A una solución de 2-cloro-6-fluorobenzamida (2.0 g, 0.011 mmol) en EDC (10 mL) se agregó cloruro de oxalilo (2.18 g, 0.017 mmol). La masa de reacción se sometió a reflujo durante 24 h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío para producir 2.0 g del producto deseado.

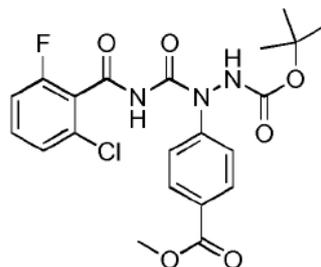
Intermediario 9

ácido 4-[3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoico

10



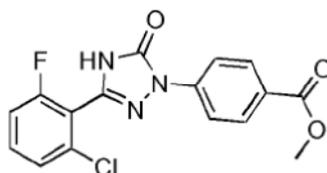
Etapa 1: Preparación de 2-[(2-cloro-6-fluorobenzoil)carbamoil]-2-[4-(metoxicarbonil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo



15

- 20 A una solución de 2-[4-(metoxicarbonil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 7, 2.0 g, 7.54 mmol) en DCM (15 mL) se agregó 2-cloro-6-difluorobenzoil isocianato (Intermediario 8, 1.50 g, 7.54 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío para producir 3.0 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.42 (s, 9H), 3.83 (s, 3H), 7.24–7.46 (m, 5H), 7.94 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 9.91 (br s, 1H), 11.34–11.39 (br m, 1H); MS ( $m/z$ ): 464.06 ( $M-H$ ) $^-$

Etapa 2: Preparación de 4-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoato de metilo



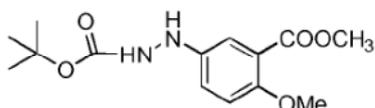
- 25 A una solución de 2-[(2-cloro-6-fluorobenzoil)carbamoil]-2-[4-(metoxicarbonil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo (3.0 g, 6.45 mmol) en DCM (30 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2.0 mL). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2–3 h. El exceso de solvente se eliminó a baja temperatura. La masa de reacción se detuvo en hielo y se separó por filtración para producir 2.0 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.86 (s, 3H), 7.51–7.60 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 8.09 (br s, 4H), 12.79 (br s, 1H); MS ( $m/z$ ): 348.55 ( $M+H$ ) $^+$ .

Etapa 3: Preparación de ácido 4-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoico

5 A una solución de 4-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoato de metilo (2.0 g, 5.76 mmol) en THF: agua (5 mL: 10 mL) se agregó hidróxido de sodio (0.691 g, 17.27 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La masa de reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se lavó con dietil éter y tolueno. La capa acuosa se enfrió hasta 15°C y se acidificó con HCl diluido. La masa de reacción se separó por filtración para producir 1.0 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.50 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.67–7.74 (m, 1H), 8.06 (s, 4H), 12.77 (br s, 1H).

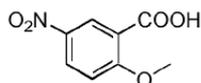
Intermediario 10

2-[4-metoxi-3-(metoxicarbonil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo



10

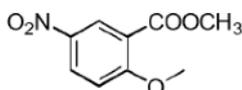
Etapas 1: Preparación de ácido 2-metoxi-5-nitrobenzoico



15 A una solución de ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico (3.0 g, 0.14 mol) en metanol (500 mL) se agregó metóxido de sodio (28.1 g, 0.520 mol). La masa de reacción se sometió a reflujo durante 15 h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío y la masa de reacción se diluyó con agua y se acidificó con HCl diluido para obtener sólido que se separó por filtración para producir 25.0 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.96 (s, 3H), 7.36 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 13.32 (br s, 1H); MS ( $m/z$ ): 198.25 ( $M+H$ ) $^+$ .

Etapas 2: Preparación de 2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo

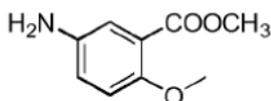
20



25 A una solución de ácido 2-metoxi-5-nitrobenzoico (25.0 g, 0.12 mol) en DMF (100 mL) se agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (26.3 g, 0.19 mol). La masa de reacción se agitó a 80°C durante 1 h seguido de la adición de yoduro de metilo (12.3 mL, 0.19 mol). La masa de reacción se agitó adicionalmente a 80°C durante 5–6 h. La masa de reacción se filtró y el filtrado obtenido se concentró. El residuo se diluyó adicionalmente con agua y el sólido obtenido se separó por filtración para producir 20.0 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.83 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.38 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 8.41 (dd,  $J$  = 2.4 Hz & 2.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H); MS ( $m/z$ ): 212.44 ( $M+H$ ) $^+$ .

Etapas 3: Preparación de 5-amino-2-metoxibenzoato de metilo

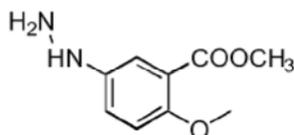
30



Una solución de 2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (20.0 g, 0.097 mol) en metanol (300 mL) y 10% de Pd/C (5.0 g) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno bajo presión de 70–80 psi en un aparato Parr durante 4–5 h. La masa de reacción se filtró y el filtrado obtenido se concentró para producir 15.0 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,

DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.67 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.96 (br s, 2H), 6.75 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.92 (s, 1H); MS (m/z): 182.25 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 4: Preparación de 5-hidrazinil-2-metoxibenzoato de metilo



5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 7 mediante el uso de 5-amino-2-metoxibenzoato de metilo (15.0 g, 0.082 mol), cloruro de estaño (37.25 g, 0.16 mmol), nitrito de sodio (6.28 g, 0.091 mmol), HCl concentrado (400 mL) y agua (100 mL) para producir 14.0 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.75 (s, 6H), 7.09 (m, 1H), 7.20–7.23 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 10.20 (br s, 2H); MS (m/z): 197.27 (M+H)<sup>+</sup>.

10

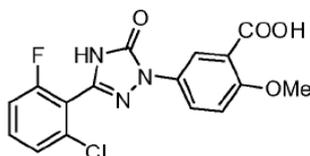
Etapa 5: Preparación de 2-[4-(metoxicarbonil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de 5-hidrazinil-2-metoxibenzoato de metilo (10.0 g, 0.051 mol), DCM (150 mL), TEA (10 mL) y BOC anhídrido (11.2 g, 0.051 mmol) para producir 2.0 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.43 (s, 9H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.81–6.85 (m, 1H), 6.97–6.99 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 8.78 (s, 1H); MS (m/z): 295.19 (M-H)<sup>-</sup>.

15

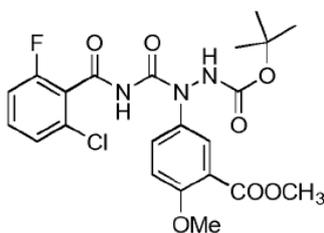
Intermediario 11

ácido 5-[3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-metoxibenzoico



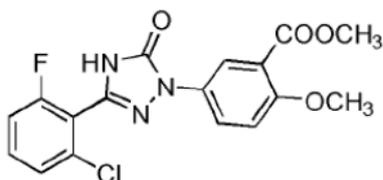
20

Etapa 1: Preparación de 2-[(2-cloro-6-fluorobenzoyl)carbamoil]-2-[4-metoxi-3-(metoxicarbonil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-cloro-6-fluorobenzoyl isocianato (Intermediario 8, 2.0 g, 6.75 mmol), 2-[4-metoxi-3-(metoxicarbonil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 10, 1.61 g, 8.18 mmol) y DCM (30 mL) para producir 3.0 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.40 (s, 9H), 3.81 (s, 6H), 7.13–7.83 (m, 6H), 9.6 (br s, 1H), 11.13 (br s, 1H); MS (m/z): 494.05 (M-H)<sup>-</sup>.

30 Etapa 2: Preparación de 5-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-metoxibenzoato de metilo



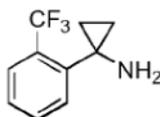
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-[(2-cloro-6-fluorobenzil)carbamoil]-2-[4-metoxi-3-(metoxicarbonil)fenil] hidrazinacarboxilato de tert-butilo (3.0 g, 6.06 mmol), DCM (30 mL) y ácido trifluoroacético (3.0 mL) para producir 2.0 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.28 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.49 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.65–7.73 (m, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 12.62 (s, 1H); MS (m/z): 376.27 (M–H) $^-$

Etapa 3: Preparación de ácido 5-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-metoxibenzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 9 mediante el uso de 5-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-metoxibenzoato de metilo (1.5 g, 3.97 mol) e hidróxido de sodio (0.320 g, 7.95 mmol) para producir 0.700 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.84 (s, 3H), 7.24 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.48 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.65–7.72 (m, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 12.60 (s, 1H), 12.85 (br s, 1H).

Intermediario 12

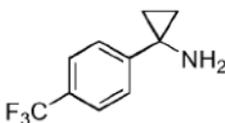
1-[2-(Trifluorometil)fenil]ciclopropanamina



A una solución fría de 2-(trifluorometil)benzonitrilo (1.0 g, 0.58 mmol) en dietil éter (20 mL) se agregó Isopropóxido de titanio (2.0 g, 0.70 mmol) a  $-70^\circ\text{C}$  y bromuro de etil magnesio (4.30 mL, 12.86 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2–3 h. Seguido de la adición de la solución de trifluoruro de boro (1.5 mL) y la agitación se continuó durante 2 h a temperatura ambiente. La masa de reacción se detuvo en HCl 1N y se basificó con solución de NaOH. El producto crudo obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 1% de eluyente EtOAc:DCM para producir 0.250 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.82–0.84 (s, 2H), 0.91–0.93 (br s, 2H), 2.24 (br s, 2H), 7.41 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.58–7.67 (m, 3H).

Intermediario 13

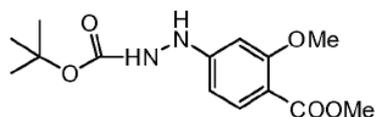
1-[4-(Trifluorometil)fenil]ciclopropanamina



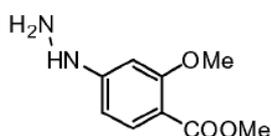
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 12 mediante el uso de 4-(trifluorometil)benzonitrilo (1.0 g, 0.58 mmol), dietil éter (20 mL), isopropóxido de titanio (2.0 g, 0.70 mmol), bromuro de etil magnesio (4.30 mL, 12.86 mmol) y una solución de trifluoruro de boro (1.5 mL) para producir 0.210 g del producto deseado.  $^1\text{H}$ NMR (CDCl $_3$ ):  $\delta$  1.05 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.78 (s, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H).

## Intermediario 14

2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo



## 5 Etapa 1: Preparación de 4-hidrazinil-2-metoxibenzoato de metilo



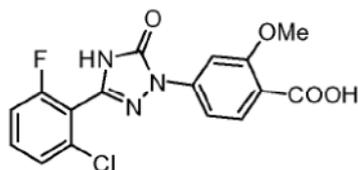
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 7 mediante el uso de 4-amino-2-metoxibenzoato de metilo (10.0 g, 0.055 mol), cloruro de estaño (31.00 g, 0.138 mmol), nitrito de sodio (4.57 g, 0.066 mmol), HCl 6 N (200 mL) y agua (100 mL) para producir 14.0 g del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.73 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.51 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.75 (br s, 1H), 10.28 (br hump, 2H); MS ( $m/z$ ): 197.01 ( $M+H^+$ ).

## Etapa 2: Preparación de 2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)hidrazina carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de 4-hidrazinil-2-metoxibenzoato de metilo (5.0 g, 0.025 mol), DCM (70 mL), TEA (5.0 mL) y BOC anhídrido (6.11 g, 0.028 mmol) para producir 3.50 g del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.40 (s, 9H), 3.68 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.26 (s, 2H), 7.59 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.94 (s, 1H); MS ( $m/z$ ): 297.02 ( $M+H^+$ ).

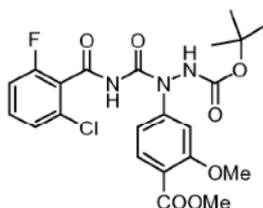
## Intermediario 15

20 ácido 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoico



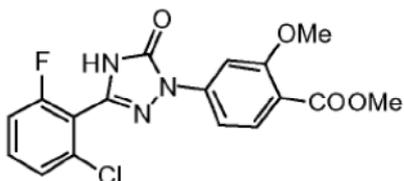
Etapa 1: Preparación de 2-((2-cloro-6-fluorobenzoyl)carbamoil)-2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

25



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-cloro-6-difluorobenzoil isocianato (Intermediario 8, 2.0 g, 6.75 mmol), 2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 14, 2.0 g, 10.10 mmol) y DCM (30 mL) para producir 3.0 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.42 (s, 9H), 3.76 (s, 6H), 6.99 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.2–7.50 (m, 4H), 9.88 (s, 1H), 11.32 (s, 1H); MS (m/z): 493.92 (M–H) $^-$

Etapa 2: Preparación de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo



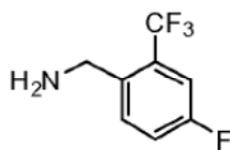
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-((2-cloro-6-fluorobenzoil)carbamoyl)-2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil) hidrazina carboxilato de tert-butilo (3.0 g, 6.06 mmol), DCM (30 mL) y ácido trifluoroacético (2.0 mL) para producir 2.0 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.34–7.73 (m, 6H), 12.80 (s, 1H); MS (m/z): 376.16 (M–H) $^-$

15 Etapa 3: Preparación de ácido 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoico

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 9 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (1.0 g, 2.65 mol) e hidróxido de sodio (0.210 g, 5.30 mmol) para producir 0.600 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.84 (s, 3H), 7.59 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.67–7.75 (m, 3H), 7.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 12.58 (br, 1H), 12.80 (s, 1H); MS (m/z): 362.21 (M–H) $^-$

Intermediario 16

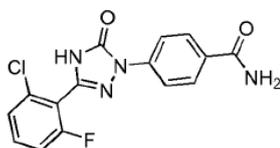
(4-Fluoro-2-(Trifluorometil)fenil)metanamina



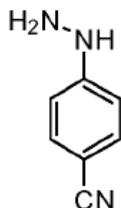
25 A una solución de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2.0 g) en etanol (10.0 mL) se agregó Ni Raney (cantidad catalítica). La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación en un aparato Parr bajo 50 psi durante 2–3 h. La masa de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró para producir 0.400 g del producto deseado.  $^1\text{H}$ RMN (CDCl $_3$ ):  $\delta$  3.98 (s, 2H), 7.24 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H); MS [M+H] $^+$  : 194.03.

30 Intermediario 17

4-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida



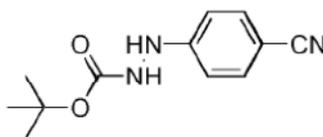
## Etapa 1: Preparación de 4-hidrazinilbenzonitrilo



- 5 A una solución fría de 4-cianoanilina (6.0 g, 0.050 mol) en HCl concentrado se agregó solución acuosa de nitrito de sodio (3.85 g, 0.055 mmol) a  $-15^{\circ}\text{C}$ . La masa de reacción se agitó a  $0-10^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos y se filtró para eliminar los insolubles. El filtrado se agregó a cloruro de estaño en HCl concentrado (24.0 g, 0.166 mmol). La masa de reacción se agitó a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. La masa de reacción se filtró para producir 5.2 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 9.17 (br s, 1H), 10.66 (br s, 2H).

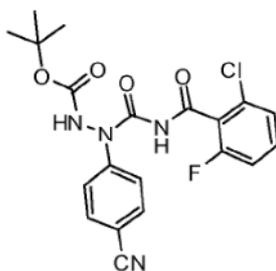
## Etapa 2: Preparación de 2-(4-cianofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

10



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de 4-hidrazinilbenzonitrilo (10.0 g, 0.059 mmol), BOC anhídrido (14.5 g, 0.065 mmol), TEA y DCM para producir 12.0 g de producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.41 (s, 9H), 6.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.48 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H);  $(\text{M}+\text{H})^+$ . 233.94.

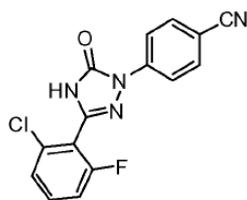
## Etapa 3: Preparación de 2-((2-cloro-6-fluorobenzoyl)carbamoil)-2-(4-cianofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo



- 20 A una solución de 2-(4-cianofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (2.5 g, 0.01 mmol) en DCM (15 mL) se agregó 2-cloro-6-difluorobenzoyl isocianato (Intermediario 8, 2.56 g, 0.012 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío para producir 4.0 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.42 (s, 9H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.47-7.60 (m, 3H), 7.82-7.85 (m, 2H), 9.96 (br s, 1H), 11.43 (br s, 1H); MS (m/z): 431.02  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

## Etapa 4: Preparación de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo

25



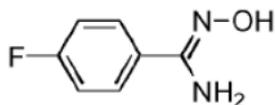
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-((2-cloro-6-fluorobenzil)carbamoil)-2-cianofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (4.0 g, 00.009 mol), DCM (30 mL), ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 2.2 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.50 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.70 (q, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 12.80 (br s, 1H); MS (m/z): 331.80 (M+H) $^+$ .

Etapa 5: Preparación de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida

10 Una solución de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (1.0 g, 0.003 mol) en ácido sulfúrico concentrado (10 mL) se calentó hasta 70°C durante 15 h. La mezcla de reacción se detuvo en agua con hielo. La masa de reacción se basificó hasta pH ~ 6 -6.5 con NaOH diluido. El sólido obtenido se separó por filtración, se lavó con agua y secado por succión para producir 0.300 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.36 (br s, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.98 (m, 5H), 12.70 (br s, 1H); MS (m/z): 333.11 (M+H) $^+$ .

Intermediario 18

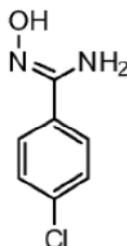
15 4-Fluoro-*N*-hidroxibenzimidamida



20 A una solución de 4-fluorobenzonitrilo (0.500 g, 4.13 mmol) en etanol (3 mL) se agregó HCl de hidroxilamina (0.427g, 6.19 mmol) y carbonato de potasio (1.14 g, 8.26 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15-17 de h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua, se acidificó con HCl diluido y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.450 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  5.84 (br s, 2H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 2H), 9.64 (br s, 1H); MS (m/z): 155.13 (M+H) $^+$ .

Intermediario 19

25 4-Cloro-*N*-hidroxibenzimidamida



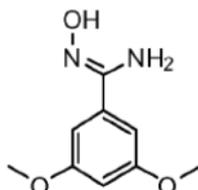
30 A una solución de 4-cloro benzonitrilo (1.000 g, 7.26 mmol) en etanol (20 mL) se agregó HCl de hidroxilamina (0.752 g, 10.90 mmol) y carbonato de potasio (3.00 g, 21.80 mmol). La masa de reacción se sometió a reflujo durante 10-12 h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se diluyó con agua, se acidificó con HCl diluido. El precipitado obtenido se separó por filtración y se secó por succión para producir 0.500 g del producto deseado.  $^1\text{H}$

RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  5.88 (br s, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 9.70 (br s, 1H); MS (m/z): 171.13 ( $M+H^+$ ).

Intermediario 20

*N*-Hidroxi-3,5-dimetoxibencimidamida

5

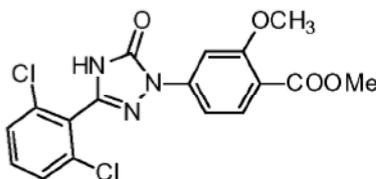


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 19 mediante el uso de 3,5-dimetoxi benzonitrilo (1.00 g, 6.13 mmol), HCl de hidroxil amina (0.634 g, 9.23 mmol) y carbonato de potasio (2.53 g, 18.40 mmol), etanol (20 mL) para producir 0.400 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.75 (s, 6H), 5.79 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 9.62 (br s, 1H); MS (m/z): 197.11 ( $M+H^+$ ).

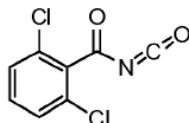
10

Intermediario 21

4-(3-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo



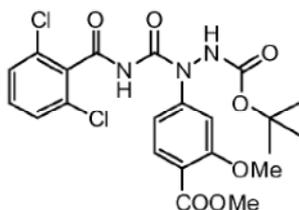
15 Etapa 1: Preparación de 2,6-diclorobenzoil isocianato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 mediante el uso de 2,6-diclorobenzamida (1.00 g, 5.26 mmol), cloruro de oxalilo (0.795 g, 6.31 mmol) y tolueno (10 mL) para producir 1.00 g del producto deseado.

20

Etapa 2: Preparación de 2-((2,6-diclorobenzoil)carbamoil)-2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo



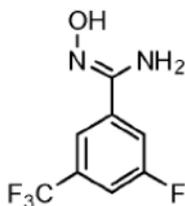
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 9 mediante el uso de 2,6-diclorobenzoil isocianato (1.0 g, 3.38 mmol), 2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 14, 0.805 g, 3.72 mmol) y DCM (20 mL) para producir 1.5 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.42 (s, 9H), 3.76 (s, 6H), 6.99 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.60–7.37 (m, 3H), 7.67 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 9.86 (br s, 1H), 11.30 (br s, 1H).

Etapa 3: Preparación de 4-(3-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-((2,6-diclorobenzoil)carbamoil)-2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil) hidrazinacarboxilato (1.5 g, 2.2 mmol), DCM (50 mL) y ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.900 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.62–7.30 (m, 5H), 7.82 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 12.76 (br s, 1H); MS (m/z): 393.85 (M+H) $^+$ .

Intermediario 22

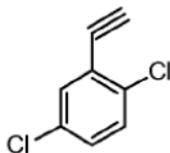
15 3-Fluoro-*N'*-Hidroxi-5-(Trifluorometil)bencimidamida



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 19 mediante el uso de 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo (2.00 g, 10.0 mmol), HCl de hidroxil amina (1.09 g, 15 mmol) y carbonato de potasio (2.2 g, 15 mmol), etanol (20 mL) para producir 0.900 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  6.10 (s, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 10.03 (s, 1H); MS (m/z): 223.17 (M+H) $^+$ .

Intermediario 23

1,4-Dicloro-2-etinilbenceno

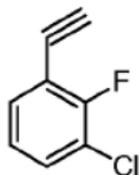


25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 y la etapa 6 del Intermediario 2 mediante el uso de 1,4-dicloro-2-yodobenceno (1.0 g, 3.6 mmol), etinil(trimetil)silano (0.541 g, 5.5 mmol), yoduro de cobre (0.027 g, 0.14 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.050 g, 0.072 mmol), TBAF (catalítico) y DCM para producir 0.550 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  4.73 (s, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H).

30

Intermediario 24

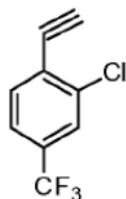
## 1-Cloro-3-etinil-2-fluorobenceno



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 y la etapa 6 del Intermediario 2 mediante el uso de 1-cloro-2-fluoro-3-yodobenceno (1.0 g, 3.9 mmol), etinil(trimetil)silano (0.541 g, 5.5 mmol), yoduro de cobre (0.027 g, 0.14 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.050 g, 0.072 mmol), TBAF (catalítico) y DCM, para producir 0.500 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 4.66 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H).

## Intermediario 25

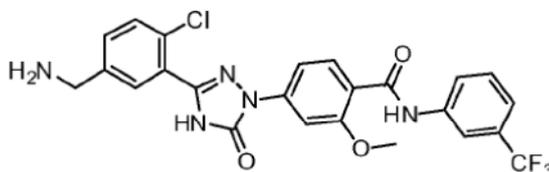
- 10 2-Cloro-1-etinil-4-(Trifluorometil)benceno



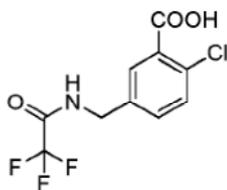
- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 y la etapa 6 del Intermediario 2 mediante el uso de 2-cloro-1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (1.0 g, 3.2 mmol), etinil(trimetil)silano (0.541 g, 5.5 mmol), yoduro de cobre (0.027 g, 0.14 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0.050 g, 0.072 mmol), TBAF (catalítico) y DCM, para producir 0.525 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 4.88 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H).

## Intermediario 26

- 20 4-(3-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-*N*-(3-(Trifluorometil)fenil) benzamida

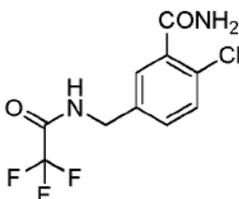


Etapas 1: Preparación de ácido 2-cloro-5-[[trifluoroacetil]amino]metil]benzoico



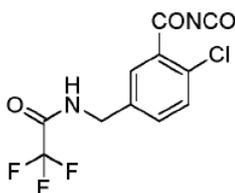
5 A una solución de ácido 2-clorobenzoico (0.500 g, 3.49 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  se agregó 2,2,2-trifluoro-N-(hidroximetil)acetamida (0.547 g, 3.49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se agitó durante 2 h. El precipitado obtenido se recogió por filtración, se secó y se recristalizó a partir de tolueno/butan-2-ona (7:1) para producir 0.800 g del producto del título.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  4.42 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 13.47 (br s, 1H); MS (m/z): 280.18 (M-H) $^-$

Etapa 2: Preparación de 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)benzamida



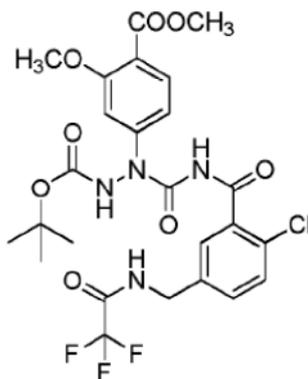
10 A una solución fría de ácido 2-cloro-5-((trifluorometil) amino)metil}benzoico (1.50 g, 5.33 mmol) en THF: DCM (20:10 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0.6 mL, 6.40 mmol) y DMF (2-3 gotas) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. Una solución de la masa concentrada en THF (15 mL) se trató con gas amoníaco (purgado a través de la masa de reacción) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con agua, HCl diluido y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó, filtró y concentró para producir 0.800 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  4.39 (s, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.46 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

Etapa 3: Preparación de 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)benzoil isocianato



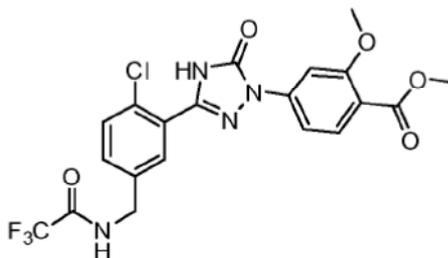
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 mediante el uso de 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil) benzamida (0.700 g, 2.5 mmol), cloruro de oxalilo (0.3 mL, 3.0 mmol) y EDC (30 mL) para producir 0.700 g del producto deseado.

25 Etapa 4: Preparación de 2-((2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil) benzoil)carbamoil)-2-(3-metoxi-4-(metoxycarbonil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo



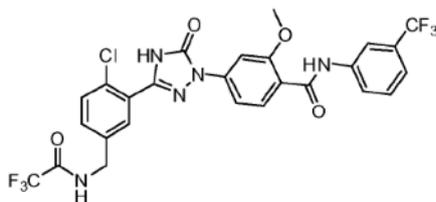
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)benzoil isocianato (0.700 g, 2.2 mmol), 2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)hidrazina carboxilato de tert-butilo (Intermediario 14, 0.675 mL, 2.20 mmol) y DCM (30 mL) para producir 1.2 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.39 (s, 9H), 3.09 (m, 6H), 4.48 (s, 2H), 6.22–6.26 (m, 2H), 7.13–7.76 (m, 4H), 8.94 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 11.02 (s, 1H); MS (m/z): ( $M^+$ ).602.72.

Etapa 5: Preparación de 4-(3-(2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-((2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)benzoil)carbamoil)-2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)hidracinacarboxilato de tert-butilo (1.20 g, 1.99 mmol), TFA (2 mL) y DCM (20 mL) para producir 0.280 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.78 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.46 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.51 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.65–7.68 (m, 3H), 7.78–7.84 (m, 2H), 10.09 (m, 1H), 12.70 (br s, 1H); MS (m/z): ( $M^+$ ).484.95.

Etapa 6: Preparación de 4-(3-(2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-N-(3-(Trifluorometil)fenil)benzamidato



20 A una solución de 4-(3-(2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (0.200 g, 0.413 mmol) en tolueno seco (3 mL) se agregó 3-(trifluorometil) anilina (0.100 g, 0.619 mmol) seguido de la adición de trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (2 mL). La masa de reacción se sometió a reflujo durante 3–4 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.170 g del producto

25

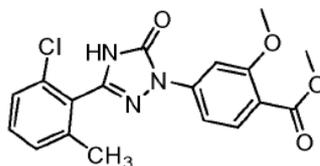
deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.95 (s, 3H), 4.46 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.56 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.59–7.85 (m, 6H), 7.96 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.65 (s, 1H); MS (m/z): ( $M^+$ ) .614.08.

Etapa 7: Preparación de 4-(3-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-N-(3-(Trifluorometil)fenil)benzamida

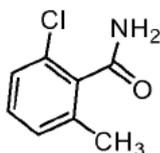
- 5 A una solución de 4-(3-(2-cloro-6-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida (0.150 g, 0.24 mmol) en THF se agregó KOH acuoso (0.028 g, 0.48 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3–4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó y se concentró para producir 0.080 g del producto del título.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.92–3.96 (m, 5H), 7.43–7.61 (m, 5H), 7.70–7.85 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 10.35 (m, 1H).

Intermediario 27

4-(3-(2-cloro-6-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

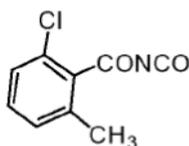


- 15 Etapa 1: Preparación de 2-cloro-6-metilbenzamida



- 20 Una solución de 2-cloro-6-metilbenzocarbonitrilo (2.0 g) en ácido sulfúrico concentrado (10 mL) se calentó a 100°C durante 3–4 h. La masa de reacción se detuvo en agua con hielo y el sólido obtenido se filtró. El precipitado se secó por succión para producir 1.5 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  2.28 (s, 3H), 7.21–7.27 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.91 (s, 1H).

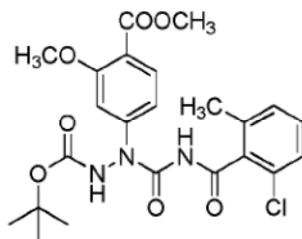
Etapa 2: Preparación de 2-cloro-6-metilbenzoil isocianato



- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 mediante el uso de 2-cloro-6-metilbenzamida (1.0 g, 5.9 mmol), cloruro de oxalilo (0.894 g, 7.1 mmol) y EDC (20 mL) para producir 1.00 g del producto deseado.

Etapa 3: Preparación de 2-((2-cloro-6-metilbenzoil)carbamoil)-2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

30



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-cloro-6-metilbenzoil isocianato (0.793 g, 4.06 mmol), 2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil) fenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 14, 1.2 g, 4.06 mmol) y DCM (30 mL) para producir 1.5 g del producto deseado.

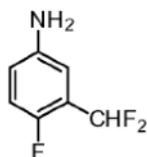
Etapa 4: Preparación de 4-(3-(2-cloro-6-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-((2-cloro-6-metilbenzoil)carbamoil)-2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil) hidrazina carboxilato (2.0 g), TFA (5 mL) y DCM (30 mL) para producir 0.700 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 2.31 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 12.54 (s, 1H); MS (*m/z*): 373.95 (M+H)<sup>+</sup>.

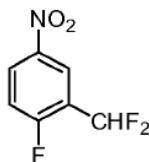
Intermediario 28

3-(Difluorometil)-4-fluoroanilina

15



Etapa 1: Preparación de 2-(difluorometil)-1-fluoro-4-nitrobenceno



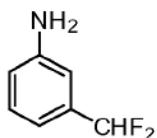
20 A una solución de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (3.0 g, 17 mmol) en DCM (50 mL) se agregó DAST (3.42 g, 21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se detuvo en agua con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró para producir 2.5 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 7.31 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.46–8.50 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina

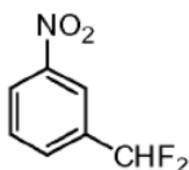
25 A una solución de 2-(difluorometil)-1-fluoro-4-nitrobenceno (1.2 g, 6.2 mmol) en metanol (20 mL) se agregó polvo de hierro (4.8 g, 24.8 mmol) seguido de HCl concentrado (5 mL) gota a gota. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1–2 h. La masa de reacción se detuvo en helada con hielo, se basificó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró para producir 0.800 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 5.25 (s, 2H), 6.66–6.73 (m, 2H), 6.86–7.04 (m, 2H).

30 Intermediario 29

3-(Difluorometil)anilina



Etapa 1: Preparación de 1-(difluorometil)-3-nitrobenzoceno



5

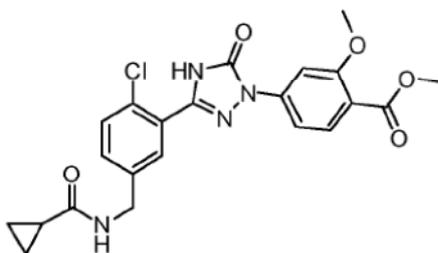
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 28 mediante el uso de 3-nitrobenzaldehído (2.0 g, 13 mmol), DAST (2.55 g, 15 mmol) y DCM (30 mL) para producir 1.5 g de producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.21 (s, 1H), 7.83 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.40 (br s, 2H).

10 Etapa 2: Preparación de 3-(difluorometil)anilina

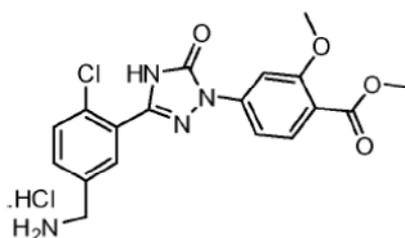
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 28 mediante el uso de 1-(difluorometil)-3-nitrobenzoceno (1.0 g, 5.0 mmol), polvo de hierro (3.0 g, 15.0 mmol), HCl concentrado (5 mL) y metanol (20 mL) para producir 0.700 g del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  5.36 (br s, 2H), 6.62–6.82 (m, 4H), 7.11 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H); MS (m/z): 144.05 (M+H) $^+$ .

15 Intermediario 30

4-(3-(2-cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo



20 Etapa 1: Preparación de clorhidrato de 4-(3-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo



5 A una solución de 4-(3-(2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil) fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (etapa 5 del Intermediario 26, 0.500 g) en metanol (20 mL) se agregó HCl concentrado (5 mL) gota a gota. La masa de reacción se sometió a reflujo durante 24 h. La masa de reacción se concentró para producir 0.450 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.78 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.74–7.84 (m, 4H), 7.94 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 12.81 (s, 2H); MS (m/z): 388.96 (M+H) $^+$ .

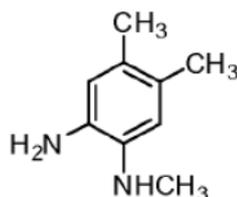
Etapa 2: Preparación de 4-(3-(2-cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil) fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

10 A una solución de clorhidrato de 4-(3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo se agregó (0.500 g, 1.29 mmol) en THF (20 mL) se agregó DIPEA (2 mL) y cloruro de ciclopropil carbonilo (0.201 g, 1.9 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2–4 h. La masa de reacción se detuvo en agua, se extrajo con DCM y se concentró para producir 0.400 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.69 (m, 4H), 1.60 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.33 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.41–7.54 (m, 3H), 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.71 (m, H); MS (m/z): 456.97 (M+H) $^+$ .

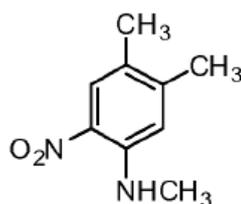
15

Intermediario 31

$N^1,4,5$ -Trimetilbenceno-1,2-diamina



20 Etapa 1: Preparación de  $N^1,4,5$ -trimetil-2-nitroanilina



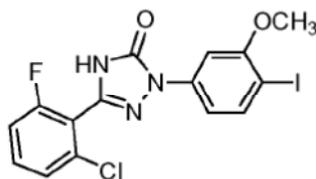
25 A una solución de 4,5-dimetil-2-nitroanilina (2.00 g, 12 mmol) en tolueno (25 mL) se agregó NaOH (1.93 g, 48 mmol). La masa de reacción se agitó a 100°C durante 1 h, seguido de la adición de sulfato de dimetilo (4.6 g, 36 mmol) y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La masa de reacción se detuvo en agua, se extrajo con DCM y se concentró para producir 1.5 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  2.11 (s, 3H), 2.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 3H), 2.92 (s, 3H), 6.77 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.06 (s, 1H); MS (m/z): 180.92 (M+H) $^+$ .

Etapa 2: Preparación de  $N^1,4,5$ -Trimetilbenceno-1,2-diamina

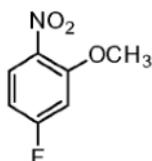
30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 28 mediante el uso de  $N^1,4,5$ -trimetil-2-nitroanilina (0.350 g, 1.9 mmol), metanol (20 mL), polvo de hierro (1.75 g, 9.75 mmol), HCl concentrado (5 mL) para producir 0.120 g del producto deseado.

Intermediario 32

3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-(4-yodo-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

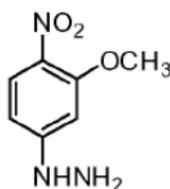


Etapa 1: Preparación de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno



- 5 A una solución de 4-fluoro-2-hidroxi-1-nitrobenceno (5.0 g, 31.8 mmol) en DMF (10 mL) se agregó  $K_2CO_3$  (13.1 g, 95.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h seguido de la adición de yoduro de metilo (9.93 g, 69.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. La masa de reacción se concentró y se detuvo en agua. La masa de reacción se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 4.5 g del producto deseado.  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.93 (s, 3H), 6.97 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).

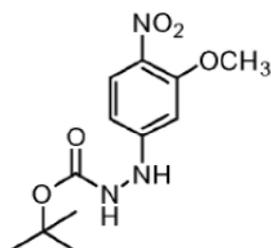
Etapa 2: Preparación de (3-metoxi-4-nitrofenil)hidrazina



- 15 A una solución de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (2.5 g, 14.60 mmol) en etanol (25 mL) se agregó hidrato de hidrazina (2.1 g, 43.8 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3-4 h. La mezcla de reacción se concentró para producir 2.0 g del producto deseado.  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.84 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.31 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H); MS (m/z): (184.01  $M^+$ ).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

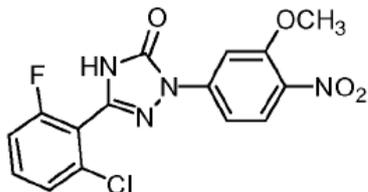
20



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de (3-metoxi-4-nitrofenil)hidrazina (0.500 g, 2.68 mmol), BOC anhídrido (0.703 g, 3.22 mmol), carbonato de sodio (0.426 g, 4.02 mmol) y DCM, para producir 0.200 g del producto deseado.  $^1H$  RMN (300 MHz,

DMSO  $d_6$ :  $\delta$  1.36 (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 6.25–6.29 (m, 2H), 7.87 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); MS (m/z): 283.88 ( $M^+$ ).

Etapas 4: Preparación de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

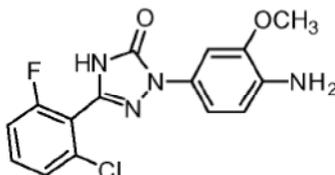


5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (1.0 g) y 2-cloro-6-fluorobenzil isocianato (Intermediario 8, 1.0 g), TFA (5 mL) y DCM (40 mL) para producir 0.900 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.96 (s, 3H), 7.51 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.68–7.73 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 12.93 (s, 1H); MS (m/z): 363 ( $M^-$ ).

10

Etapas 5: Preparación de 1-(4-amino-3-metoxifenil)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

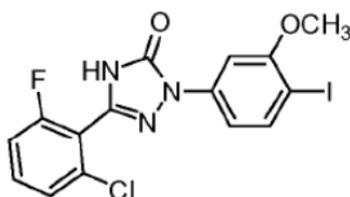


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 de Intermediario 28 utilizando 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (0.100 g), polvo de hierro (catalítico), HCl concentrado (5–6 gotas) y metanol (5 mL) para producir 0.070 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.77 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.66 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.50–7.57 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 12.39 (s, 1H).

15

Etapas 6: Preparación de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(4-yodo-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

20



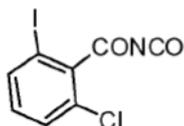
A una solución de 1-(4-amino-3-metoxifenil)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (0.280 g, 0.83 mmol) en acetonitrilo (5.0 mL) se agregó PTSA (0.477 g, 2.51 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h seguido de la adición de yoduro de potasio (0.347 g, 2.0 mmol) y nitrito de sodio (0.115 g, 1.67 mmol) a 0–5°C y se agitó adicionalmente durante 2 h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío y el residuo de la masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con metabisulfato de sodio y se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 10% EtOAc: éter de petróleo para producir 0.200 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.85 (s, 3H), 7.40 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.46–7.74 (m, 4H), 7.83 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 12.71 (br s, 1H); MS (m/z): 445.84 ( $M+H^+$ ).

25

30

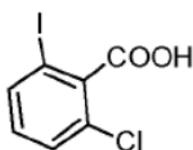
Intermediario 33

## 2-Cloro-6-yodobenzoil isocianato



## Etapa 1: Preparación de ácido 2-cloro-6-yodobenzoico

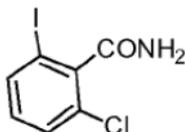
5



10 A la solución fría de ácido 2-amino-6-clorobenzoico (2.0 g, 11.6 mmol) en HCl concentrado (10 mL) se agregó una solución acuosa de nitrito de sodio (0.8 g, 11.6 mmol) a 0°C seguido por la adición de solución de yoduro de potasio (2.88 g, 17.4 mmol) en agua y ácido sulfúrico concentrado (1 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. La masa de reacción se lavó con solución de metabisulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 2.0 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.08 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H); MS ( $m/z$ ): 280.59 (M) $^-$

## Etapa 2: Preparación de 2-cloro-6-yodobenzamida

15



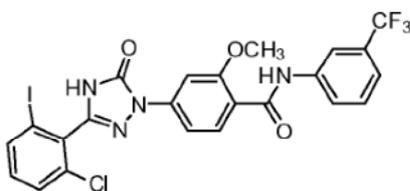
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 26 mediante el uso de ácido 2-cloro-6-yodobenzoico (2.7 g, 9.6 mmol), cloruro de oxalilo (1.4 g, 11.5 mmol), gas amoníaco, THF (20 mL) y DCM (10 mL) para producir 2.3 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.11 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.00 (s, 1H); MS ( $m/z$ ): 281.98 (M+H) $^+$ .

## Etapa 3: Preparación de 2-cloro-6-yodobenzoil isocianato

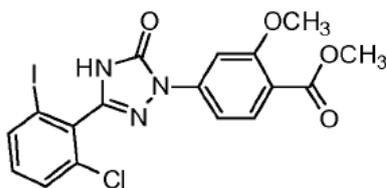
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 mediante el uso de 2-cloro-6-yodo benzamida (1.0 g, 3.5 mmol), cloruro de oxalilo (0.538 g, 4.2 mmol) y EDC (20 mL) para producir 1.00 g del producto deseado.

## Intermediario 34

4-(3-(2-Cloro-6-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-N-(3-(Trifluorometil)fenil)benzamida



Etapa 1: Preparación de 4-(3-(2-cloro-6-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo



5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-(3-metoxi-4-(metoxycarbonil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 14, 1.0 g) y 2-cloro-6-yodobenzoil isocianato (Intermediario 33, 1.0 g), TFA (5 mL) y DCM (40 mL) para producir 0.900 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.78 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.70–7.81 (m, 3H), 8.00 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H); MS ( $m/z$ ): 285.75 ( $M+H^+$ ).

10

Etapa 2: Preparación de 4-(3-(2-cloro-6-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-N-(3-(Trifluorometil) fenil)benzamida

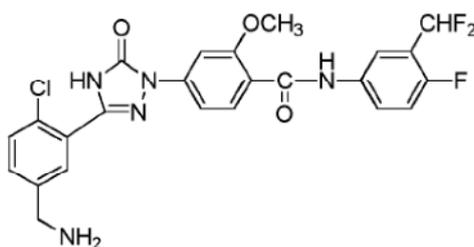
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como se describe para la etapa 6 del Intermediario 26 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (0.100 g, 0.206 mmol), 3-(trifluorometil) anilina (0.041 g, 0.247 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL), tolueno seco (10.0 mL) para producir 0.075 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.95 (s, 3H), 7.19–8.03 (m, 9H), 8.25 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 12.65 (s, 1H); MS ( $m/z$ ): 614.98 ( $M+H^+$ ).

15

Intermediario 35

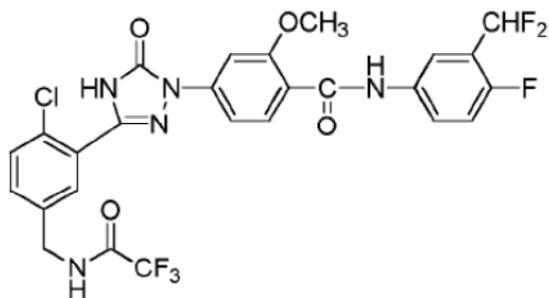
4-(3-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-2-metoxibenzamida

20



Etapa 1: Preparación de 4-(3-(2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-2-metoxibenzamida

25



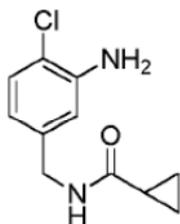
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como se describe para la etapa 6 del Intermediario 26 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (etapa 5 del Intermediario 26, 0.100 g, 0.20 mmol), 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina (0.050 g, 0.30 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (1 mL) para producir 0.070 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.95 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 6.71 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.34–7.40 (m, 1H), 7.50–7.54 (m, 1H), 7.65–7.70 (m, 3H), 7.79–7.87 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 10.09 (m, 1H), 10.28 (s, 1H), 12.67 (brs, 1H); MS (m/z): 614.04 (M+H) $^+$ .

10 Etapa 2: Preparación de 4-(3-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-2-metoxibenzamida

La solución de 4-(3-(2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-2-metoxibenzamida (0.070 g, 0.11 mmol) en 20% de KOH acuoso (10 mL) y  $\text{NH}_3$  acuoso (2 mL) se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío y se filtró para producir 0.015 g del producto deseado.

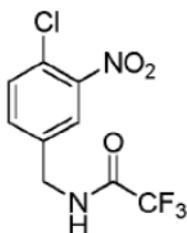
15 Intermediario 36

*N*-(3-Amino-4-clorobencil)ciclopropanocarboxamida



Etapa 1: Preparación de *N*-(4-cloro-3-nitrobenzil)-2,2,2-trifluoroacetamida

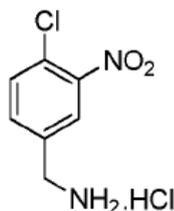
20



25 A una solución de 1-cloro-2-nitrobenzene (10.0 g, 0.063 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (150 mL) se agregó *N*-metil hidroxil trifluoro acetamida (9.98 g, 0.069 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70–80°C durante 24 h. La masa de reacción se detuvo en agua enfriada con hielo, se neutralizó con hidróxido de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre

silica gel eluyendo con 4% de EtOAc: éter de petróleo para producir 5.5 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ): 4.48 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 7.62–7.64 (m, 1H), 7.72–7.78 (m, 1H), 7.97–8.01 (m, 1H), 10.09 (brs, 1H).

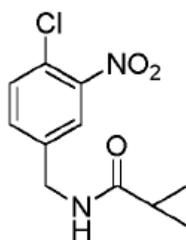
Etapa 2: Preparación de clorhidrato de (4-cloro-3-nitrofenil)metanamina



5

A una solución de N-(4-cloro-3-nitrobenzil) 2,2,2-trifluoroacetamida (0.800 g) en metanol (20 mL) se agregó HCl concentrado (2.0 mL). La masa de reacción se sometió a reflujo durante 18 h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío para producir 0.700 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.18 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.72 (br s, 2H).

10 Etapa 3: Preparación de N-(4-cloro-3-nitrobenzil)ciclopropanocarboxamida



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 30 mediante el uso de (4-cloro-3-nitrofenil) metanamina (0.700 g, 3.14 mmol), cloruro de ciclopropilcarbonilo (0.490 g, 4.71 mmol), DIPEA (3.0 mL) y THF (15 mL) para producir 0.400 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.69 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.55–1.61 (m, 1H), 4.33 (d,  $J = 6.0$  Hz), 7.55 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H); MS (m/z): 255.09 (M+H) $^+$ .

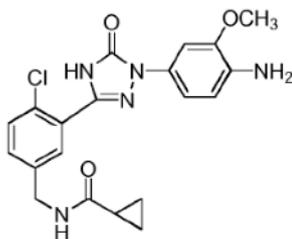
Etapa 4: Preparación de N-(3-amino-4-clorobencil)ciclopropanocarboxamida

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como se describe en la etapa 2 del Intermediario 28 mediante el uso de N-(4-cloro-3-nitrobenzil)ciclopropanocarboxamida (0.400 g), metanol (10 mL), polvo de hierro (catalítico) y HCl concentrado (5 mL). La masa de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se basificó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.200 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 1.57 (m, 1H), 4.11 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.41 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H); MS (m/z): 225.07 (M+H) $^+$ .

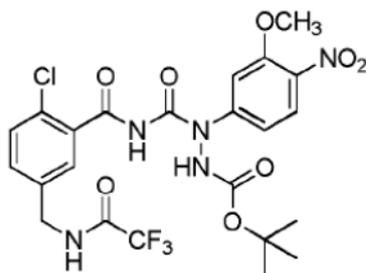
25

Intermediario 37

N-(3-(1-(4-Amino-3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorobencil)ciclopropanocarboxamida



Etapa 1: Preparación de 2-((2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido) metil)benzoil)carbamoyl)-2-(3-metoxi-4-nitrofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

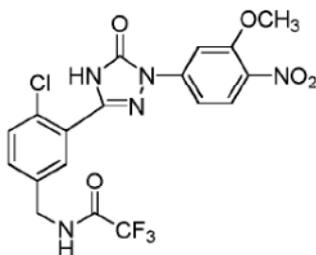


5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)benzoil isocianato (etapa 3 del Intermediario 26, 1.400 g, 4.57 mmol), 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (etapa 3 del Intermediario 32, 1.30 g, 4.57 mmol) y DCM 30 mL) para producir 2.0 g del deseado producto.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.33–1.46 (m, 9H), 3.87 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.32–7.36 (m, 3H), 7.45–7.52 (m, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.07 (brs, 1H), 11.13 (br s, 1H); MS (m/z): 589.69 ( $M^+$ ).

10

Etapa 2: Preparación de *N*-(4-cloro-3-(1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida

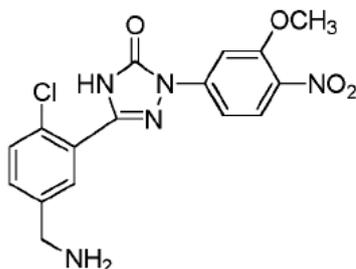


15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-((2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil) benzoil) carbamoyl)-2-3-metoxi-4-nitrofenil)hidrazina carboxilato de tert-butilo (2.0 g, 4.23 mmol), TFA (30 mL) y DCM (5 mL) para producir 1.300 g del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.96 (s, 3H), 4.47 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.67–7.74 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 10.11 (m, 1H), 12.86 (br s, 1H); MS (m/z): 471.88 ( $M+H^+$ ).

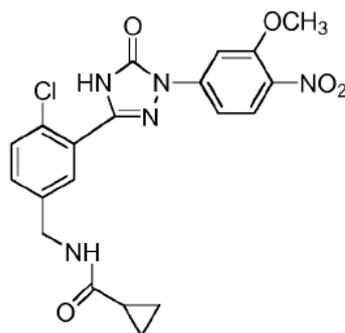
20

Etapa 3: Preparación de 3-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona



5 La solución de *N*-(4-cloro-3-(1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.500 g, 1.06 mmol) en 20% de KOH acuoso (20 mL) se agitó durante 2-3 h a temperatura ambiente. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío y se filtró la masa de reacción restante para producir 0.400 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.80 (br s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.27-7.39 (m, 2H), 7.78 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 2H), 8.98 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H); MS ( $m/z$ ): 375.91 ( $M^+$ ).

Etapa 4: Preparación de *N*-(4-cloro-3-(1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-bencil)ciclopropanocarboxamida



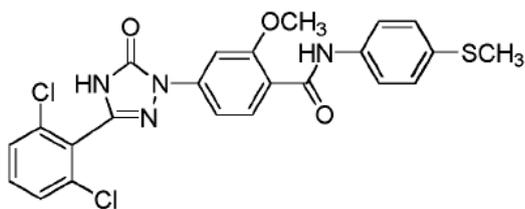
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento como se describe en la etapa 2 del Intermediario 30 utilizando 3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (0.500 g, 1.33 mmol), cloruro de ciclopropilcarbonilo (0.207 g, 1.99 mmol), DIPEA (2.0 mL) y THF (30 mL) para producir 0.300 g de producto crudo que se trituró con metanol:DEE para producir 0.300 g de producto puro.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.69 (s, 4H), 1.60 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.33 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 7.42-7.55 (m 3H), 7.70 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.69-8.71 (m, 1H), 12.83 (s, 1H); MS ( $m/z$ ): 442.14 ( $M-H$ ) $^-$ .

15 Etapa 5: Preparación de *N*-(3-(1-(4-amino-3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorobencil)ciclopropanocarboxamida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento como se describe en la etapa 2 del Intermediario 28 mediante el uso de *N*-(4-cloro-3-(1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-bencil)ciclopropano carboxamida (0.500 g, 1.12 mmol), polvo de hierro (cantidad catalítica), metanol (20 mL), HCl concentrado (5.0 mL) para producir 0.350 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.69 (s, 4H), 1.22 (br s, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.33 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 7.45-7.58 (m, 3H), 7.70 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.71 (m, 1H), 12.30 (br s, 1H); MS ( $m/z$ ): 414.09 ( $M+H$ ) $^+$ .

25 Intermediario 38

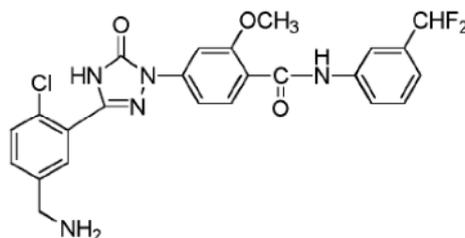
4-(3-(2,6-Diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-*N*-(4-(metiltio)fenil)benzamida



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento como se describe para la etapa 6 del Intermediario 26 mediante el uso de 4-(3-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 21, 0.150 g, 0.380 mmol), 4-(metiltio)anilina (0.079 g, 0.570 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (1 mL) y tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.080 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  2.46 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.26 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.69–7.72 (m, 6H), 7.78 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 12.76 (br s, 1H); MS ( $m/z$ ): 501.0 ( $M^+$ ).

Intermediario 39

10 4-(3-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(difluorometil)fenil)-2-metoxibenzamida



15 Etapa 1: Preparación de 4-(3-(2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(difluorometil)fenil)-2-metoxibenzamida

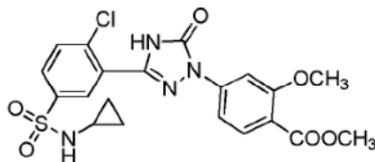
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Intermediario 26 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (etapa 5 del Intermediario 26, 0.100 g, 0.20 mmol), 3-(difluorometil) anilina (Intermediario 29, 0.045 g, 0.30 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (1.0 mL) y tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.080 g de producto crudo que se trituró con metanol:DCM: éter para producir 0.080 g de producto puro.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.95 (s, 3H), 4.47 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.80 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 8.08 (s, 1H), 10.11 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H), 12.72 (br s, 1H); MS ( $m/z$ ): 596.12 ( $M+H^+$ ).

25 Etapa 2: Preparación de 4-(3-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(difluorometil)fenil)-2-metoxibenzamida

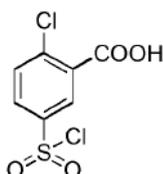
30 La solución de 4-(3-(2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(difluorometil)fenil)-2-metoxibenzamida (0.070 g, 0.11 mmol) en 20% de KOH acuoso (10 mL) y  $\text{NH}_3$  acuoso (2 mL) se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío y se separó por filtración para producir 0.015 g del producto deseado.

Intermediario 40

4-(3-(2-cloro-5-(*N*-ciclopropilsulfamoil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

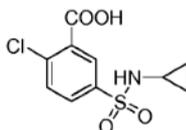


5 Etapa 1: Preparación de ácido 2-cloro-5-(clorosulfonil)benzoico



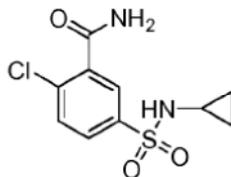
10 A una solución de ácido 2-clorobenzoico (5.0 g, 31.93 mmol) se agregó lentamente ácido clorosulfónico (25 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 5–6 h, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La masa de reacción se detuvo en agua enfriada con hielo lentamente y el sólido obtenido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para producir 4.0 g de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 12.69–12.94 (br s, 1H).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-cloro-5-(*N*-ciclopropilsulfamoil)benzoico



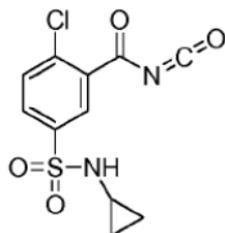
15 A una solución de ácido 2-cloro-5-(clorosulfonil)benzoico (4.0 g, 15.68 mmol) en DCM (60 mL) se agregó ciclopropilamina (1.8 g, 31.57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La masa de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua enfriada con hielo y se acidificó con HCl diluido. El sólido crudo se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para producir 3.0 g de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.37 (s, 2H), 0.49 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.12–2.13 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 13.92 (br s, 1H).

Etapa 3: Preparación de 2-cloro-5-(*N*-ciclopropilsulfamoil)benzamida



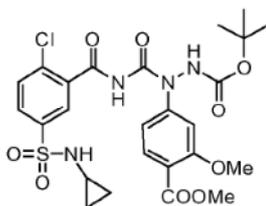
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como se describe para la etapa 2 del Intermediario 26 mediante el uso de ácido 2-cloro-5-(*N*-ciclopropilsulfamoil)benzoico (3.0 g, 10.0 mmol), DCM (30 mL), cloruro de oxalilo, gas amoníaco (1.2 mL, 13.0 mmol), DMF (2–3 gotas) y THF (40 mL) para producir 2.500 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.41 (m, 2H), 0.47–0.51 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 7.74–7.82 (m, 4H), 8.11 (br s, 2H); MS (*m/z*): 273.00 (M–H)<sup>–</sup>.

Etapa 4: Preparación de 2-cloro-5-(*N*-ciclopropilsulfamoil)benzoil isocianato



5 A una solución de 2-cloro-5-(*N*-ciclopropilsulfamoil)benzamida (1.50 g, 5.46 mmol) en EDC (20 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0.59 mL, 6.55 mmol). La masa de reacción se sometió a reflujo durante 1-2 h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío para producir 1.5 g del producto deseado.

Etapa 5: Preparación de 2-((2-cloro-5-(*N*-ciclopropilsulfamoil) benzoil)carbamoil)-2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil) fenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo



10 A una solución de 2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil) fenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 14, 1.5 g, 5.08 mmol) en DCM (20 mL) se agregó 2-cloro-5-(*N*-ciclopropilsulfamoil) benzoil isocianato (1.6 g, 5.32 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío para producir 0.500 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.50 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 2.11 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 6H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.78-7.87 (m, 4H), 8.10 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

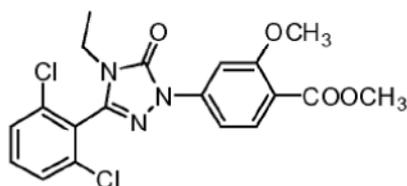
15

Etapa 6: Preparación de 4-(3-(2-cloro-5-(*N*-ciclopropilsulfamoil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-((2-cloro-5-(*N*-ciclopropilsulfamoil)benzoil)carbamoil)-2-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)hidrazinacarboxilato (0.500 g, 0.83 mmol), TFA (2 mL) y DCM (10 mL) para producir 0.100 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.40 (m, 2H), 0.52 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (s, 2H), 8.18 (s, 2H), 12.8 (br s, 1H); MS (*m/z*): 478.97 (*M*+*H*<sup>+</sup>).

Intermediario 41

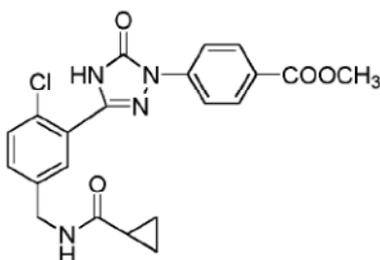
25 4-(3-(2,6-diclorofenil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo



- 5 A una solución de 4-(3-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 21, 0.100 g, 0.25 mmol) en DMF seca (3 mL) se agregó NaH (0.012 g, 0.30 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 20-30 minutos. Se agregó bromuro de etilo (0.028 g, 0.25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 60°C durante 5-6 h. La masa de reacción se detuvo con agua y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se secó y concentró para producir 0.040 g del producto crudo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna en alúmina básica eluyendo con 0.5-1.0% de metanol: DCM para producir 0.040 g de producto puro.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.13 (t, 3H), 3.54-3.56 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.65 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (m, 4H), 7.84 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H); MS (m/z): 421.95 (M+H) $^+$ .

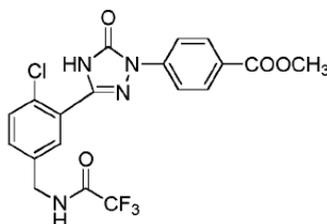
Intermediario 42

- 10 4-(3-(2-cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoato de metilo



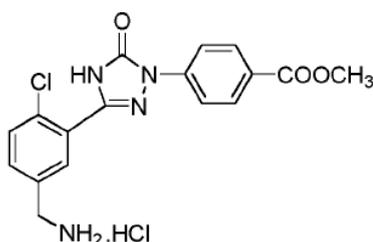
Etapa 1: Preparación de 4-(3-(2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido) metil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoato de metilo

15



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 de Intermediario 9 mediante el uso de 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)benzoil isocianato (etapa 3 del Intermediario 26, 1.300 g, 4.2 mmol) y 2-[4-(metoxycarbonil) fenil] hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 7, 1.150g, 3.8 mmol) en TFA (5-7 mL) y DCM (40 mL). La masa de reacción se detuvo con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 1.300 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.84 (s, 3H), 4.44 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.04-8.13 (m, 4H), 10.07 (m, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (m/z): 453.14 (M-H) $^-$ .

- 25 Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 4-(3-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoato de metilo



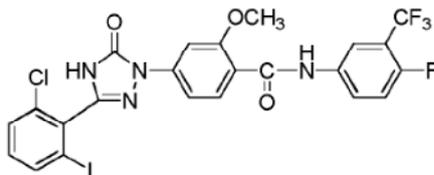
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 30 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoato de metilo (1.00 g, 2.19 mmol), metanol (20 mL) y HCl (10 mL) para producir 1.00 g del producto deseado.

- 5 Etapa 3: Preparación de 4-(3-(2-cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como se describe para la etapa 2 del Intermediario 30 mediante el uso de clorhidrato de 4-(3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoato de metilo (0.250 g, 0.5 mmol), cloruro de ciclopropano carbonilo (0.108 g, 1.0 mmol), DIPEA (2.0 mL), THF (10 mL) para producir 0.200 g de producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.05 (s, 2H), 1.60 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.41–7.61 (m, 4H), 8.11–8.17 (m, 3H), 8.69 (m, 1H), 12.65 (br s, 1H); MS (*m/z*): 427.14 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediario 43

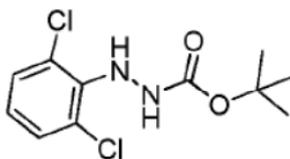
- 15 4-(3-(2-Cloro-6-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil)-2-metoxibenzamida



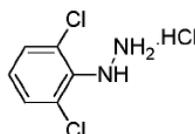
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como se describe para la etapa 6 del Intermediario 26 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (etapa 1 del Intermediario 34, 0.100 g, 0.20 mmol), 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (0.044 g, 0.34 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (1.0 mL) y tolueno seco (8.0 mL) para producir 0.020 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 3.94 (s, 3H), 3.78 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.71–7.82 (m, 3H), 8.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 10.38 (s, 1H), 12.69 (br s, 1H).

Intermediario 44

- 25 2-(2,6-diclorofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo



Etapa 1: Preparación de clorhidrato de (2,6-diclorofenil)hidrazina



A una solución fría de 2,6-dicloroanilina (10.0 g, 61.72 mmol) en HCl concentrado se agregó solución acuosa de nitrito de sodio (5.11 g, 74.00 mmol) a -15°C. La masa de reacción se agitó a 0–10°C durante 15 minutos. La masa de reacción se filtró para eliminar los insolubles y se agregó cloruro estannoso en HCl concentrado (34.7 g, 150 mmol) al filtrado. La masa de reacción se agitó adicionalmente a -15°C durante 30 min y se filtró para producir 15.00

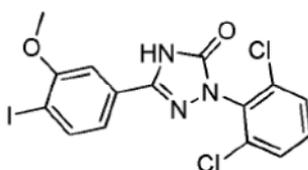
g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.18–7.28 (m, 1H), 7.39–7.52 (m, 2H), 10.30 (br s, 3H); MS (m/z): 176.90 ( $\text{M}^+$ ).

Etapa 2: Preparación de 2-(2,6-diclorofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

5 A la solución fría de clorhidrato de (2,6-diclorofenil)hidrazina (15.0 g, 84.0 mmol) en THF (50 mL) se agregó solución acuosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (23.3 g, 169 mmol) y solución de BOC anhídrido en THF (20.3 g, 93.00 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El sólido obtenido se lavó con pentano para producir 6.5 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.34 (s, 9H), 6.85 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 9.01 (s, 1H); MS (m/z): 276.88 ( $\text{M-H}^-$ ).

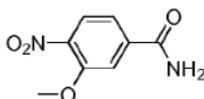
10 Intermediario 45

1-(2,6-Diclorofenil)-3-(4-yodo-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



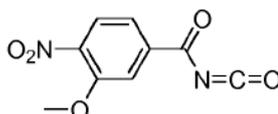
Etapa 1: Preparación de 3-metoxi-4-nitrobenzamida

15



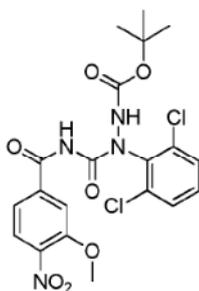
20 A una solución fría de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (2.0 g, 10.10 mmol) en THF (25 mL) se agregó cloruro de oxalilo (1.1 mL, 12.1 mmol) y DMF (2–3 gota) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. La solución de la masa concentrada en THF (15 mL) se trató con gas amoníaco (purgado a través masa de reacción) a  $0^\circ\text{C}$  y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La masa de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, HCl diluido y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró. El concentrado se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.97 (s, 3H), 7.56 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.72–7.75 (m, 2H), 7.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H); MS (m/z): 195.98 ( $\text{M}^-$ ).

25 Etapa 2: Preparación de 3-metoxi-4-nitrobenzoil isocianato



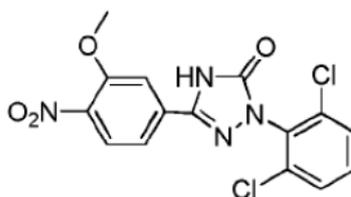
30 A una solución de 3-metoxi-4-nitrobenzamida (1.00 g, 5.10 mmol) en EDC (10 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0.64 g, 6.12 mmol). La masa de reacción se sometió a reflujo durante 24 h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío para producir 1.0 g del producto deseado.

Etapa 3: Preparación de 2-(2,6-diclorofenil)-2-((3-metoxi-4-nitrobenzoil) carbamoil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo



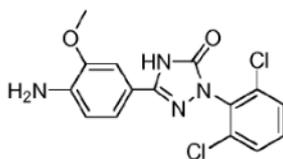
- 5 A una solución de 2-(2,6-diclorofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 44, 1.2 g, 4.5 mmol) en DCM (20 mL) se agregó 3-metoxi-4-nitrobenzoil isocianato (1.0 g, 4.5 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío para producir 1.5 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.35 (s, 9H), 3.97 (s, 3H), 7.89 (m, 1H), 7.27–7.35 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.62–7.75 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.03 (s, 1H); MS (m/z): 496.78 (M-H) $^-$ .

Etapas 4: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



- 10 A una solución de 2-(2,6-diclorofenil)-2-((3-metoxi-4-nitrobenzoil)carbamoil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (1.0 g, 2.002 mmol) en DCM (20 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2.0 mL). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2–3 h. El exceso de solvente se eliminó a baja temperatura. La masa de reacción se detuvo en hielo y se separó por filtración para producir 0.200 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.98 (s, 3H), 7.56–7.62 (m, 2H), 7.69–7.75 (m, 3H), 8.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 11–12 (br s, 1H); MS (m/z): 382.07 (M+H) $^+$ .
- 15

Etapas 5: Preparación de 3-(4-amino-3-metoxifenil)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



- 20 A una solución de 1-(2,6-diclorofenil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (0.200 g, 0.52 mmol) en metanol (10 mL) se agregó polvo de hierro (0.060 g, 1.84 mmol) y HCl concentrado (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La masa de reacción se detuvo en agua, se basificó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.150 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.80 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.18–7.21 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 12.27 (s, 1H); MS (m/z): 351.05 (M) $^+$ .
- 25

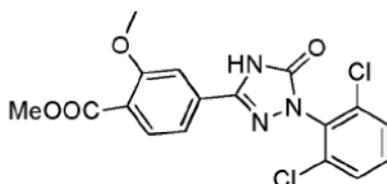
Etapas 6: Preparación de 1-(2,6-diclorofenil)-3-(4-yodo-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

- 30 A una solución de 3-(4-amino-3-metoxifenil)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (0.300 g, 0.85 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agregó PTSA (0.488 g, 2.56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido por adición de solución acuosa de  $\text{NaNO}_2$  (0.118 g, 1.170 mmol) y KI (0.284 g, 1.70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La masa de reacción se concentró y se detuvo en agua. La masa de reacción se lavó con solución de metabisulfito de sodio y se extrajo con acetato de

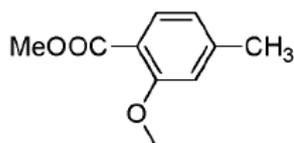
etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.220 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.89 (s, 3H), 7.23 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.71–7.73 (m, 2H), 7.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 12.74 (s, 1H); MS (m/z): 461.93 (M) $^+$ .

Intermediario 46

- 5 4-(1-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxibenzoato de metilo

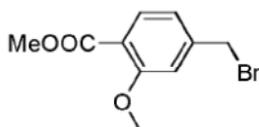


Etapa 1: Preparación de 2-metoxi-4-metilbenzoato de metilo



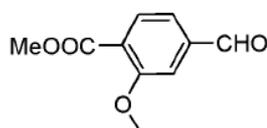
- 10 A una solución de ácido 2-hidroxi-4-metilbenzoico (10.00 g, 65 mmol) en DMF (10 mL) se agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (13.6 g, 98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h. Se agregó yoduro de metilo (14.0 g, 98 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 60°C durante 18 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se concentró. La masa de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 10.00 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  2.34 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.81 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H); MS (m/z): 180.95 (M+H) $^+$ .

Etapa 2: Preparación de 4-(bromometil)-2-metoxibenzoato de metilo



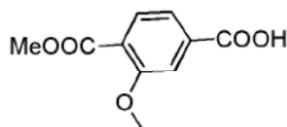
- 20 A una solución de 2-metoxi-4-metilbenzoato de metilo (10.00 g, 55 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (150 mL) se agregaron NBS (11.8 g, 66 mmol) y AIBN (0.100 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 18 h. La masa de reacción se diluyó con dietil éter y se lavó con solución de NaOH al 25%. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 10.00 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.77 (m, 6H), 4.68 (s, 2H), 7.06 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H); MS (m/z): 259.13 (M) $^+$ .

- 25 Etapa 3: Preparación de 4-formil-2-metoxibenzoato de metilo



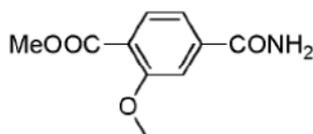
5 A una solución de metóxido de sodio (0.260 g, 4.82 mmol) en metanol (200 mL) se agregó nitrometano (4.03 g, 11.58 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 30 minutos. Se agregó 4-(bromometil)-2-metoxibenzoato de metilo (10.00 g, 9.65 mmol) en metanol y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 7-8 h. La masa de reacción se concentró y se diluyó con  $\text{CHCl}_3$ . La masa de reacción diluida se lavó con solución de NaOH 2N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 6.00 g del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  3.83 (m, 6H), 7.36 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 10.04 (s, 1H).

Etapa 4: Preparación de ácido 3-metoxi-4-(metoxicarbonil)benzoico



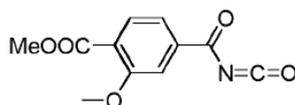
10 A una solución fría de 4-formil-2-metoxibenzoato de metilo (6.0 g, 7.73 mmol) en acetona (50 mL) se agregó solución acuosa de ácido sulfámico (4.5 g, 11.59 mmol) y solución acuosa de clorito de sodio (4.04 g, 11.59 mmol) a 0-5 ° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3-4 h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua y se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La  
15 capa acuosa se lavó con éter dietílico para eliminar las impurezas orgánicas y la capa acuosa obtenida se acidificó de nuevo con HCl concentrado. El sólido obtenido se filtró y se secó por succión para dar 2.00 g del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.70 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 13.37 (s, 1H); MS (m/z): 210.97 (M+H) $^+$ .

Etapa 5: Preparación de 4-carbamoil-2-metoxibenzoato de metilo



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 26 mediante el uso de ácido 3-metoxi-4-(metoxicarbonil) benzoico (2.00 g, 9.52 mmol), cloruro de oxalilo (1.02 g, 11.42 mmol), gas amoníaco y THF (25 mL) para producir 1.40 g del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  3.79 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.68 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H); MS (m/z): 209.99 (M) $^+$ .

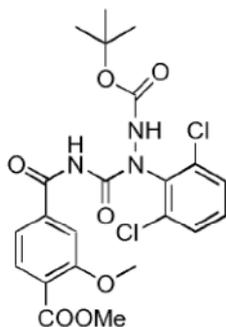
Etapa 6: Preparación de 4-(isocianatocarbonil)-2-metoxibenzoato de metilo



30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 mediante el uso de 4-carbamoil-2-metoxibenzoato de metilo (1.4 g, 6.69 mmol), cloruro de oxalilo (0.72 mL, 8.03 mmol) y EDC (10 mL) para producir 1.00 g del producto deseado.

Etapa 7: Preparación de 2-(2,6-diclorofenil)-2-((3-metoxi-4-(metoxicarbonil)benzoil)carbamoil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

35



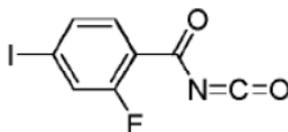
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 9 mediante el uso de 4-(isocianatocarbonil)-2-metoxibenzoato de metilo (0.84 g, 3.61 mmol), 2-(2,6-diclorofenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 44, 1.0 g, 3.61 mmol) y DCM (20 mL) para producir 1.50 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.35 (s, 9H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.28–7.42 (m, 6H), 9.57 (s, 1H), 10.85 (s, 1H); MS (m/z): 511.73 ( $M^+$ ).

Etapa 8: Preparación de 4-(1-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxibenzoato de metilo

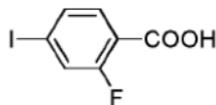
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-(2,6-diclorofenil)-2-((3-metoxi-4-(metoxicarbonil)benzoil)carbamoil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (1.5 g, 2.9 mmol), DCM (20 mL) y ácido trifluoroacético (2.0 mL) para producir 0.600 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.80 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.49–7.71 (m, 3H), 7.74–7.79 (m, 3H), 12.85 (s, 1H); MS (m/z): 393.95 ( $M^+$ ).

Intermediario 47 2-Fluoro-4-yodobenzoil isocianato

15



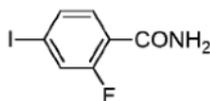
Etapa 1: Preparación de ácido 2-fluoro-4-yodobenzoico



20 Una solución de dicromato de sodio (25.2 g, 84.0 mmol) en ácido acético (100 mL) se agitó durante 10 min, seguido de la adición de 2-fluoro-4-yodo-1-metilbenceno (10.0 g, 42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min seguido de la adición lenta de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (60 mL) durante 1–2 h. La mezcla de reacción se agitó a 90–100°C durante 7–8 h. La mezcla de reacción se enfrió y se detuvo con agua con hielo. La masa de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir

25 5.0 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.58 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 13 (br s, 1H); MS (m/z): 264.99 ( $M-H$ ) $^-$ .

Etapa 2: Preparación de 2-fluoro-4-yodobenzamida



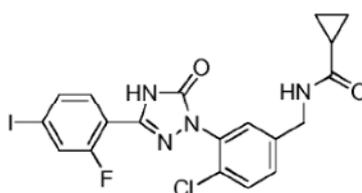
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 26 mediante el uso de ácido 2-fluoro-4-yodobenzoico (5.00 g, 18.0 mmol), cloruro de oxalilo (2.0 mL, 22.0 mmol), gas amoníaco, DCM (100 mL) y THF (100 mL) para producir 2.00 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.40 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.63–7.76 (m, 1H); MS (m/z): 266.19 (M+H) $^+$ .

5 Etapa 3: Preparación de 2-fluoro-4-yodobenzoil isocianato

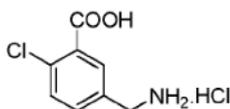
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 mediante el uso de 2-fluoro-4-yodobenzamida (0.500 g, 1.8 mmol), cloruro de oxalilo (0.285 g, 2.2 mmol) y EDC (10 mL) para producir 0.350 g del producto deseado.

Intermediario 48

10 *N*-(4-Cloro-3-(3-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)encil)ciclopropanocarboxamida



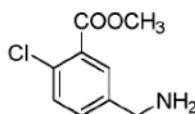
Etapa 1: Preparación de clorhidrato de ácido 5-(Aminometil)-2-clorobenzoico



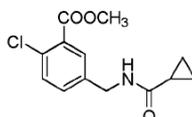
15 A una solución de ácido 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)benzoico (etapa 1 del Intermediario 26, 10.0 g, 35.50 mmol) en metanol (100 mL) se agregó HCl concentrado (10 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se mezcla de reacción en bruto se usó para la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de 5-(Aminometil)-2-clorobenzoato de metilo

20 A una solución de clorhidrato de ácido 5-(aminometil)-2-clorobenzoico (17.0 g, 76.5 mmol) en metanol (200 mL) se agregó  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (15 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró y se agregó agua. La solución acuosa se basificó con bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con 10% de MeOH:DCM y se concentró para producir 15.0 g del producto deseado  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  2.1 (br s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.50 (s, 2H), 7.77 (s, 1H); MS (m/z): 200.05 (M+H) $^+$ .

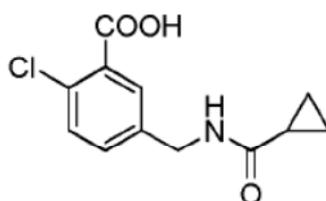


Etapa 3: Preparación de 2-cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)benzoato de metilo



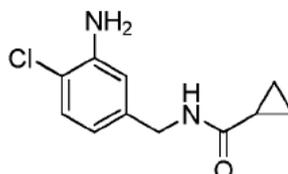
- 5 A una solución de 5-(aminometil)-2-clorobenzoato (15.0 g, 75 mmol) en THF seco (150 mL) se agregó DIPEA (15 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó cloruro de ciclopropanocarbonilo a la mezcla de reacción a 10°C y (11.81 g, 113 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5–6 h. La mezcla de reacción se detuvo con agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl diluido, seguido con solución de bicarbonato de sodio y se concentró para producir 10.0 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.69 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H); MS (*m/z*): 268.16 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 4: Preparación de ácido 2-cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)benzoico



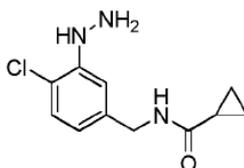
- 10 A una solución de 2-cloro-5-(ciclopropanocarboxamidaometil)benzoato de metilo (10.0 g, 30 mmol) en THF: metanol (10:20 mL) se agregó solución acuosa de NaOH (6.0 g, 140 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3–5 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se acidificó con HCl diluido. La mezcla de reacción se extrajo con 10% de MeOH: DCM y se concentró para producir 4.0 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.67 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.37–7.50 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 13.40 (br s, 1H).

Etapa 5: Preparación de N-(3-amino-4-clorobencil)ciclopropanocarboxamida



- 20 A una solución de ácido 2-cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)benzoico (5.0 g, 19 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (30 mL) se agregó NaN<sub>3</sub> (1.4 g, 21 mmol) porción a gota a 50°C. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 h. La masa de reacción se detuvo con amoníaco y agua con hielo. El sólido obtenido se filtró y se secó por succión para producir 3.0 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.66 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H); MS (*m/z*): 225.22 (M+H)<sup>+</sup>.

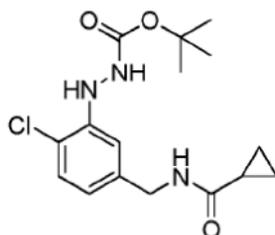
Etapa 6: Preparación de N-(4-cloro-3-hidrazinilbencil)ciclopropanocarboxamida



- 30 A una solución fría de N-(3-amino-4-clorobencil) ciclopropanocarboxamida (2.00 g, 8.90 mmol) en HCl concentrado (25 mL) se agregó solución acuosa de nitrito de sodio (0.676 g, 9.7 mmol) a -20°C hasta -25°C. La masa de reacción se agitó a -20°C hasta -25°C durante 30 min, seguido por la adición de solución de cloruro estannoso (5.0 g, 22.2 mmol) en HCl concentrado lentamente. La masa de reacción se agitó a -20°C a -25°C durante 1 h. La masa

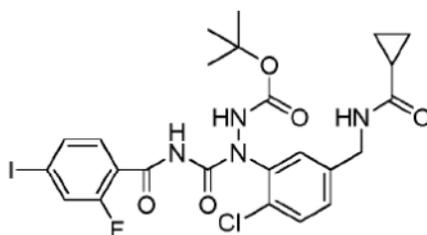
de reacción se basificó con NaOH acuoso a 0°C por debajo. La masa de reacción se diluyó con agua, se extrajo con 10% de MeOH: DCM y se concentró para producir 1.6 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.66 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 6.47 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 8.51 (br s, 1H); MS (m/z): 240.05 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Etapa 7: Preparación de 2-(2-cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil) fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo



10 A una solución fría de N-(4-cloro-3-hidrazinilbencil) ciclopropanocarboxamida (1.60 g, 6.69 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agregó solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.06 g, 10.04 mmol) y BOC anhídrido (1.06 g, 7.36 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con acetato de etilo y se concentró para proveer 1.00 g del producto crudo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna utilizando alúmina básica eluyendo con 0.3% de MeOH:DCM para producir 0.900 g de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.63 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.59 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (m/z): 338.41 (M-H)<sup>-</sup>.

15 Etapa 8: Preparación de 2-(2-cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil) fenil)-2-((2-fluoro-4-yodobenzoil) carbamoil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo



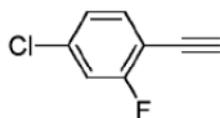
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 9 mediante el uso de 2-fluoro-4-yodobenzoil isocianato (Intermediario 47, 0.500 g, 1.71 mmol), 2-(2-cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil) fenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (0.582 g, 1.71 mmol) y DCM (20 mL) para producir 0.200 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.69 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.56 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.58-6.63 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.63-7.79 (m, 2H), 8.53 (m, 1H), 8.90 (s, 1H); MS (m/z): 630.85 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Etapa 9: Preparación de N-(4-cloro-3-(3-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanocarboxamida

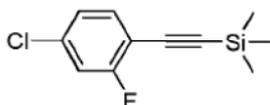
30 A una solución de 2-(2-5-cloro(ciclopropanocarboxamidometil)fenil)-2-((2-fluoro-4-yodobenzoil) carbamoil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (0.200 g, 0.31 mmol) en DCM (10 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1.0 mL). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se sometió a reflujo durante 15 h. La masa de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se basificó con NaHCO<sub>3</sub> (pH= 8), se extrajo con DCM y se concentró para producir 0.110 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.68 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.51-7.63 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 8.68 (m, 1H), 12.43 (brs, 1H); MS (m/z): 513.01 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediario 49

35 4-Cloro-1-etinil-2-fluorobenceno



Etapa 1: Preparación de ((4-cloro-2-fluorofenil)etnil)trimetilsilano



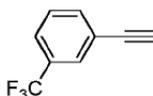
5 A una solución de 4-cloro-2-fluoro-1-yodobenceno (2.0 g, 7.8 mmol) en DMSO (10 mL) se agregó etnil(trimetil)silano (1.14 g, 11.0 mmol), yoduro de cobre (0.029 g, 0.15 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0.218 g, 0.3 mmol) y TEA (1 mL). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4–5 h. La masa de reacción se detuvo en agua, se pasó a través de lecho de celita y se extrajo con acetato de etilo y se concentró para producir 1.0 g del producto deseado.

10 Etapa 2: Preparación de 4-cloro-1-etnil-2-fluorobenceno

A una solución de ((4-cloro-2-fluorofenil)etnil)trimetilsilano (1.0 g, 4.42 mmol) en DCM (20 mL) se agregó TBAF (catalítico) y la mezcla de reacción se agitó durante 1–2 h a temperatura ambiente. La masa de reacción se detuvo en agua, se extrajo con DCM y se concentró para producir 0.900 g del producto crudo que se purificó adicionalmente por cromatografía de columna eluyendo con éter de petróleo para producir 0.500 g de producto puro.

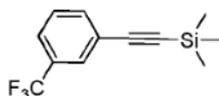
15 Intermediario 50

1-Etnil-3-(Trifluorometil)benceno



Etapa 1: Preparación de trimetil((3-(Trifluorometil)fenil)etnil)silano

20



25 A una solución de 1-yodo-3-(trifluorometil)benceno (1.0 g, 3.6 mmol) en acetato de etilo (20 mL) se agregó etnil(trimetil)silano (0.540 g, 5.5 mmol), yoduro de cobre (0.042 g, 0.22 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.129 g, 0.18 mmol) y TEA (2.2 mL, 14.7 mmol). La masa de reacción se agitó a 50–60°C durante 24 h. La masa de reacción se detuvo en agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró para producir 0.500 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.26 (s, 9H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H).

Etapa 2: Preparación de 1-etnil-3-(Trifluorometil)benceno

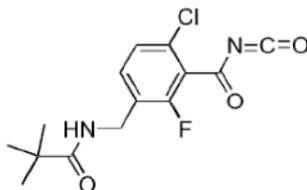
30 A una solución de trimetil((3-(trifluorometil) fenil) etnil) silano (0.500 g, 2.06 mmol) en etanol (10 mL) se agregó carbonato de potasio (0.253 g, 1.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La masa de reacción se detuvo en agua, se neutralizó con HCl diluido y se extrajo con hexano y se concentró para producir 0.200 g del producto crudo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna usando

silica (malla 60–120) eluyendo con éter de petróleo para producir 0.500 g de producto puro.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  4.41 (s, 1H), 7.64 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.77–7.81 (m, 3H).

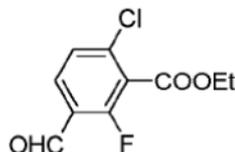
Intermediario 51

6–Cloro–2–fluoro–3–(pivalamidometil)benzoil isocianato

5

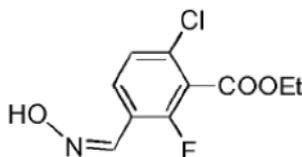


Etapla 1: Preparación de 6–cloro–2–fluoro–3–formilbenzoato de etilo

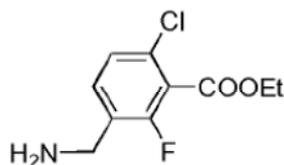


- 10 A una solución fría de 2–cloro–6–fluorobenceno de etilo (0.500 g, 24.7 mmol) en THF (35 mL) se agregó LDA (6.6 g, 61.8 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a la misma temperatura, seguido de adición de DMF (2.7 g, 37 mmol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 2 h a la misma temperatura. La masa de reacción se detuvo en HCl diluido, se extrajo con acetato de etilo y se concentró para producir el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna eluyendo con EtOAc:éter de petróleo para
- 15 producir 2.00 g de producto puro.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.31 (t, 3H), 4.42 (q, 2H), 7.94–7.99 (m, 2H), 10.14 (s, 1H).

Etapla 2: Preparación de 6–cloro–2–fluoro–3–((hidroxiimino)metil)benzoato de etilo

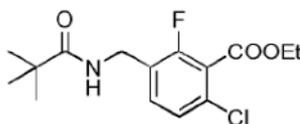


- 20 A una solución de 6–cloro–2–fluoro–3–formilbenzoato de etilo (1.1 g, 4.0 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó (solución acuosa) hidroxil amina (4 mL) y la mezcla de reacción se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 2–3 h. La masa de reacción se concentró y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para producir 0.900 g del producto.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.31 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H), 4.40 (q,  $J=6.6$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.86 (t,  $J=8.1$  Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 11.89 (br s, 1H).
- 25 Etapla 3: Preparación de 3–(Aminometil)–6–cloro–2–fluorobenzoato de etilo



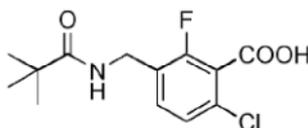
5 A una solución de 6-cloro-2-fluoro-3-((hidroxiimino) metil)benzoato de etilo (0.800 g, 3.26 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó Zn (0.850 g, 13.06 mmol), seguido de la adición gota a gota de HCl concentrado (catalítico) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2-3 h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se diluyó con agua y se basificó con NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con EtOAc y se concentró para producir 0.600 g del producto. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.76 (s, 2H), 4.38 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H).

Etapa 4: Preparación de 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)benzoato de etilo



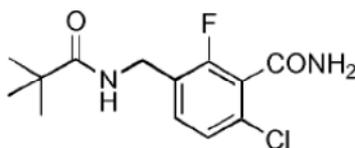
10 A una solución de 3-(aminometil)-6-cloro-2-fluorobenzoato de etilo (0.540 g, 2.5 mmol) en THF (5 mL) se agregó cloruro de pivaloilo (0.335 g, 2.79 mmol) y TEA (0.1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2-3 h a temperatura ambiente. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y se concentró para producir 0.500 g del producto. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.11 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 4.26 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.39 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 8.13 (m, 1H).

Etapa 5: Preparación de ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)benzoico



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Intermediario 48 mediante el uso de 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil) benzoato de etilo (0.800 g) THF: metanol (2:2 mL) y se solución acuosa de NaOH (1.0 g) para producir 0.500 g del producto. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.11 (s, 9H), 4.26 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.26-7.38 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 14.07 (br s, 1H).

Etapa 6: Preparación de 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)benzamida



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 26 mediante el uso de ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil) benzoico (0.400 g, 1.39 mmol), THF (25 mL), cloruro de oxalilo (0.14 mL, 1.67 mmol) y gas amoniaco para producir 0.220 g del producto. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.12 (s, 9H), 4.25 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.12 (br s, 2H); MS (*m/z*): 287.01 (M+H+).

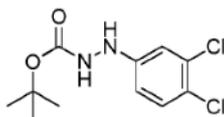
30

## Etapa 7: Preparación de 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)benzoil isocianato

A una solución de 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)benzamida (0.300 g, 1.04 mmol) en EDC (10 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0.11 mL, 1.25 mmol). La masa de reacción se calentó a 60–70°C durante 4–5 h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío para producir 1.0 g del producto deseado.

## 5 Intermediario 52

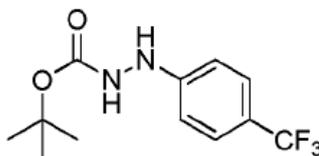
## 2-(3,4-diclorofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de clorhidrato de (3,4-diclorofenil)hidrazina (1.00 g, 4.6 mmol), BOC anhídrido (1.22 g, 5.6 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.24 g, 11.7 mmol), acetonitrilo (20 mL) y agua (10 mL) para producir 0.700 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.40 (s, 9H), 6.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.91 (s, 9H).

## Intermediario 53

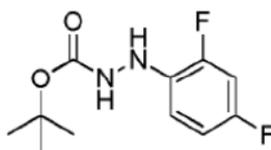
## 15 2-(4-(Trifluorometil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de clorhidrato de 4-(trifluorometil)fenilhidrazina (1.00 g, 5.6 mmol), BOC anhídrido (1.46 g, 6.8 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.900 g, 8.5 mmol), acetonitrilo (20 mL) y agua (10 mL) para producir 0.600 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.41 (s, 9H), 6.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.94 (br s, 1H).

## Intermediario 54

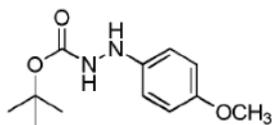
## 25 2-(2,4-difluorofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo



30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de clorhidrato de (2,4-difluorofenil)hidrazina (1.00 g, 5.54 mmol), BOC anhídrido (1.81 g, 8.31 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.46 g, 13.85 mmol), acetonitrilo (20 mL) y agua (10 mL) para producir 0.500 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.40 (s, 9H), 6.70–6.72 (m, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.07–7.14 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H).

## Intermediario 55

## 2-(4-metoxifenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

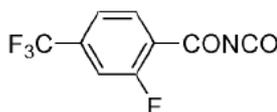


- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de clorhidrato de (4-metoxifenil)hidrazina (1.00 g, 5.72 mmol), BOC anhídrido (1.8 g, 8.59 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.51 g, 14.31 mmol), acetonitrilo (20 mL) y agua (10 mL) para producir 0.400 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  1.39 (s, 9H), 3.64 (s, 3H), 6.60 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.18 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H).

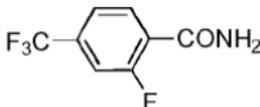
Intermediario 56

2-Fluoro-4-(Trifluorometil)benzoil isocianato

10



Etapa 1: Preparación de 2-fluoro-4-(Trifluorometil)benzamida



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 26 mediante el uso de ácido 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico (1.5 g), THF (25 mL), cloruro de oxalilo (0.5 mL) y gas amoníaco para producir 1.35 g del producto.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.77–7.84 (m, 3H), 7.96 (br s, 1H); MS ( $m/z$ ): 208.06 ( $M^+$ ).

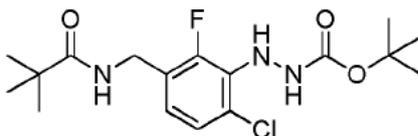
Etapa 2: Preparación de 2-fluoro-4-(Trifluorometil)benzoil isocianato

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 mediante el uso de 2-fluoro-4-(trifluorometil) benzamida (0.200 g, 0.96 mmol), EDC (10 mL) y cloruro de oxalilo (0.1 mL, 1.15 mmol) para producir 0.200 g del producto.

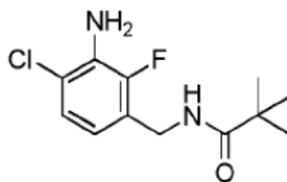
Intermediario 57

2-(6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

25

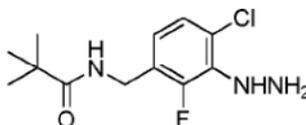


Etapa 1: Preparación de *N*-(3-amino-4-cloro-2-fluorobencil)pivalamida



5 A una solución de ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)benzoico (etapa 5 del Intermediario 51, 1.0 g, 3.48 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (10.0 mL) se agregó azida de sodio (0.271 g, 4.18 mmol). La masa de reacción se agitó a 50–60°C durante 18 h. La masa de reacción se detuvo en una solución de amoníaco (frío) y el sólido obtenido se filtró y se secó por succión para producir 0.570 g del producto.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.11 (s, 9H), 4.21 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.39 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H); MS (m/z): 259.12 (M+H+).

Etapa 2: Preparación de *N*-(4-cloro-2-fluoro-3-hidrazinilbencil)pivalamida



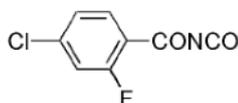
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 7 mediante el uso de *N*-(3-amino-4-cloro-2-fluorobencil)pivalamida (0.500 g, 1.93 mmol), nitrito de sodio (0.200 g, 2.90 mmol), cloruro de estaño.H<sub>2</sub>O (4.84 g, 1.09 mmol), HCl concentrado (20.0 g) y agua (3 mL) para producir 0.300 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.12 (s, 9H), 4.23(d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 4.34 (br s, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.65 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H); MS (m/z): 274.08 (M+H+).

Etapa 3: Preparación de 2-(6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)fenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo

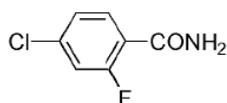
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de *N*-(4-cloro-2-fluoro-3-hidrazinilbencil)pivalamida (0.300 g, 1.09 mmol), BOC anhídrido (0.360 g, 1.64 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.231 g, 2.18 mmol), acetonitrilo (10 mL) y agua (5 mL) para producir 0.150 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.11 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 4.20 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 6.64 (m, 1H), 7.06 (br s, 2H), 8.00 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H).

Intermediario 58

4-Cloro-2-fluorobenzoil isocianato



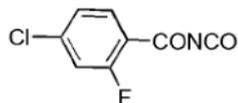
25 Etapa 1: Preparación de 4-cloro-2-fluorobenzamida



30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 26 mediante el uso de ácido 4-cloro-2-fluoro benzoico (1.5 g), THF (25 mL), cloruro de oxalilo (0.5 mL) y gas amoniac

para producir 1.45 g del producto.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  7.36 (d,  $J = 6.3$  Hz, H), 7.53 (dd,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.64–7.76 (m, 3H).

Etapa 2: Preparación de 4-cloro-2-fluorobenzoil isocianato

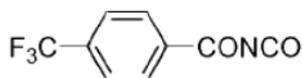


5

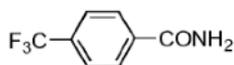
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 mediante el uso de 4-cloro-2-fluorobenzamida (0.200 g, 1.26 mmol), EDC (10 mL) y cloruro de oxalilo (0.14 mL, 1.15 mmol) para producir 0.200 g del producto.

Intermediario 59

10 4-(Trifluorometil)benzoil isocianato



Etapa 1: Preparación de 4-(Trifluorometil)benzamida



15

A una solución fría de ácido 4-(trifluorometil) benzonitrilo (0.500 g, 2.92 mmol) en  $\text{DMSO}$  (6.0 mL) se agregó  $\text{H}_2\text{O}_2$  (50%) (5 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , seguido por la adición porción a porción de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.121 g, 0.87 mmol). La masa de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La masa de reacción se detuvo en agua con hielo y se extrajo con  $\text{DCM}$  y se concentró para producir 0.300 g de producto.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  7.60 (br s, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 8.17 (br s, 1H); MS ( $m/z$ ): 190.11 (M+H+).

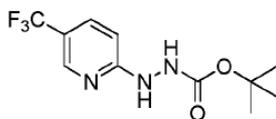
20

Etapa 2: Preparación de 4-(Trifluorometil)benzoil isocianato

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 usando 4-(trifluorometil) benzamida (0.200 g, 1.05 mmol), EDC (10 mL) y cloruro de oxalilo (0.15 mL, 1.58 mmol) para producir 0.200 g del producto.

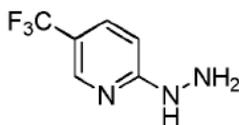
25 Intermediario 60

2-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)hidrazinacarboxilato de tert-butilo



Etapa 1: Preparación de 2-hidrazinil-5-(Trifluorometil)piridina

30



5 A una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (1.5 g, 8.26 mmol) en etanol (20.0 mL) se agregó hidrato de hidrazina (1.21 g, 24.79 mmol). La masa de reacción se sometió a reflujo durante 5-6 h. La masa de reacción se concentró y se detuvo en agua con hielo y el sólido obtenido se filtró y se secó por succión para producir 0.700 g del producto.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  4.32 (br s, 2H), 6.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.25 (br s, 2H); MS (m/z): 178.15 (M+H+).

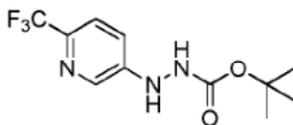
Etapa 2: Preparación de 2-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de 2-hidrazinil-5-(trifluorometil) piridina (0.700 g, 3.95 mmol), BOC anhídrido (1.3 g, 5.9 mol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.838 g, 7.90 mmol), acetonitrilo (15 mL) y agua (7 mL) para producir 0.500 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.40 (s, 9H), 6.62 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.01 (br s, 1H); MS (m/z): 278.00 (M+H+).

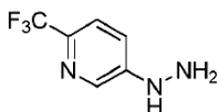
Intermediario 61

2-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

15



Etapa 1: Preparación de 5-hidrazinil-2-(Trifluorometil)piridina



20 A una solución fría de 6-(trifluorometil)piridin-3-amina (1.5 g, 9.25 mmol) en HCl 4N (60.0 mL) se agregó solución acuosa de  $\text{NaNO}_2$  (0.766 g, 1111 mmol) a 0°C. La masa de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La masa de reacción se agregó a una solución de  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  en HCl 4N a 80°C y además se continuó la agitación durante 5-6 h a la misma temperatura. La masa de reacción se enfrió, se basificó y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró para producir 0.700 g del producto.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  4.29 (br s, 2H), 7.18 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H); MS (m/z): 178.15 (M+H+).

25

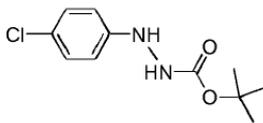
Etapa 2: Preparación de 2-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de 5-hidrazinil-2-(trifluorometil)piridina (0.700 g, 3.95 mmol), BOC anhídrido (1.3 g, 5.9 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.838 g, 7.90 mmol), acetonitrilo (15 mL) y agua (7 mL) para producir 0.400 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.31 (s, 9H), 7.10 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.55 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H); MS (m/z): 278.05 (M+H+).

Intermediario 62

2-(4-clorofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

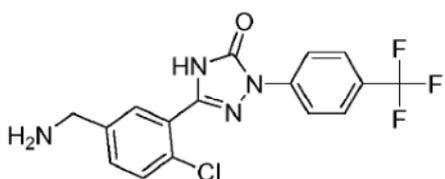
35



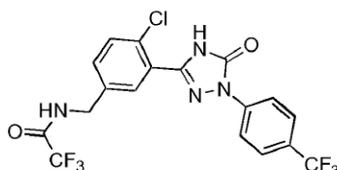
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de clorhidrato de (4-clorofenil)hidrazina (1.5 g, 10.5 mmol), BOC anhídrido (2.7 g, 12.6 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.23 g, 21.03 mmol), acetonitrilo (20 mL) y agua (10 mL) para producir 0.900 g del producto deseado.

#### 5 Intermediario 63

3-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



10 Etapa 1: Preparación de N-(4-cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida

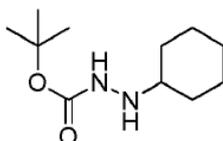


15 A una solución de 2-(4-(trifluorometil)fenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 53, 1.00 g, 3.63 mmol) en DCM (20 mL), 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)benzoil isocianato (etapa 3 del Intermediario 26, 1.30 g, 4.03 mmol) y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la terminación de la reacción, el exceso de solvente se eliminó a presión reducida para obtener 0.700 g del producto crudo. A una solución del producto crudo obtenido en DCM (5.0 mL), se agregó TFA (5.0 mL) y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 h. El exceso del solvente fue retirado de la masa de reacción bajo presión reducida y la masa de reacción se detuvo en hielo y se filtró para obtener 0.700 g del producto del título deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.45 (d, 1H), 7.50 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 8.85 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 10.05 (s, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (m/z): 463.17 (M-H) $^-$

20 Etapa 2: Preparación de 3-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-1-(4-(Trifluorometil) fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

25 A una solución de N-(4-cloro-3-(5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.400 g, 0.861 mmol) en THF (5.0 mL) se agregó solución acuosa de KOH (0.096 g, 1.72 mmol) y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3-4 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con acetato de etilo y se concentró para producir 0.200 g del producto deseado.

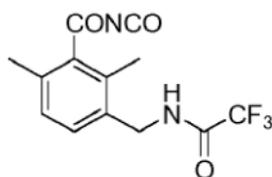
Intermediario 64 2-Ciclohexil hidrazinacarboxilato de tert-butilo



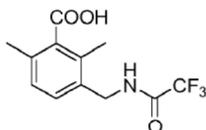
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de clorhidrato de ciclohexil hidrazina (1.00 g, 6.6 mmol), BOC anhídrido (1.73 g, 7.9 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.75 g, 16.6 mmol), acetonitrilo (20 mL) y agua (10 mL) para producir 0.500 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.95–1.02 (m, 2H), 1.07–1.14 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.39–1.51 (m, 2H), 1.67–1.98 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H). MS (m/z): 214.79 (M+).

Intermediario 65

3-((2,2,2-Trifluoroacetamido)metil)-2,6-dimetilbenzoil isocianato

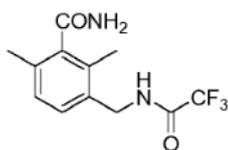


10 Etapa 1: Preparación de ácido 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2,6-dimetilbenzoico



A una solución de ácido 2,6-dimetil benzoico (6.8 g, 0.045 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (100 mL), se agregó 2,2,2-trifluoro-N-(hidroximetil) acetamida (7.1 g, 0.049 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de completar la reacción, la masa de reacción se detuvo en agua con hielo y se agitó durante 15 minutos. El producto sólido obtenido se filtró y se secó para producir 7.0 g del producto del título deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 2.26 (s, 6H), 4.36 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 9.89–9.94 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2,6-dimetilbenzamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 26 mediante el uso de ácido 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2,6-dimetilbenzoico (1.0 g), cloruro de oxalilo (1.0 mL), THF (50 mL) y gas amoniac para producir 0.800 g del producto deseado.

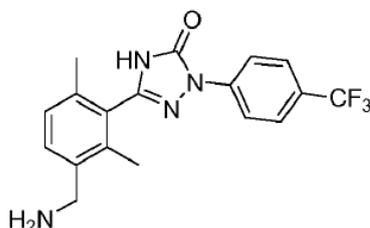
Etapa 3: Preparación de 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2,6-dimetilbenzoil isocianato

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 mediante el uso de 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2,6-dimetil benzamida (1.0 g, 3.6 mmol), de cloruro de oxalilo y EDC (10 mL) para producir 0.900 g del producto deseado.

Intermediario 66

5-(3-(Aminometil)-2,6-dimetilfenil)-2-(4-(Trifluorometil)fenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-ona

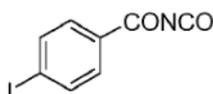
30



- 5 A una solución de N-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetil bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (Ejemplo 106, 0.800 g, 1.74 mmol) en THF (10 mL), se agregó solución acuosa de KOH y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3-4 h. Después de completar la reacción, la masa de reacción se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.200 g del producto deseado. MS (m/z): 362.86 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediario 67

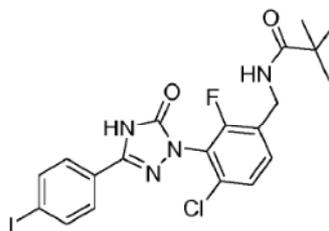
4-yodobenzoil isocianato



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la etapa 2 y en la etapa 3 del Intermediario 26 mediante el uso de ácido 4-yodo benzoico (2.0 g), cloruro de oxalilo (1.0 mL), gas amoníaco, DCM (20 mL), THF (20 mL) para producir 1.5 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 7.17 (br s, 1H), 7.64 (d, 2H), 8.01 (s, 2H); MS (m/z): 461.14 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Intermediario 68

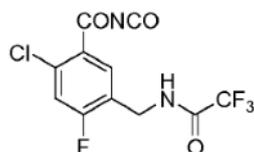
N-(4-Cloro-2-fluoro-3-(4,5-dihidro-3-(4-yodofenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida



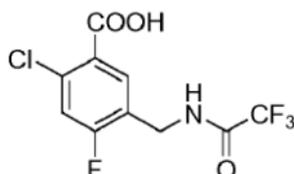
- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 57, 0.250 g), 4-yodobenzoil isocianato (Intermediario 67, 0.250 g), DCM (10 mL) y ácido trifluoroacético (0.5 mL) para producir 0.150 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.19 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.90 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 8.19 (t, 1H), 13.0 (br s, 1H); MS (m/z): 528.98 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediario 69

25 5-((2,2,2-Trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-fluorobenzoil isocianato



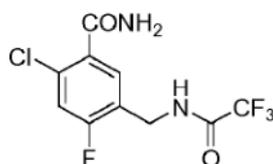
Etapa 1: Preparación de ácido 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-fluorobenzoico



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 26 mediante el uso de ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico (5.0 g, 0.002 mmol), 2,2,2-trifluoro-N-(hidroximetil) acetamida (4.0 g, 0.002 mmol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (50 mL) para producir 4.0 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 4.44 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 10.0 (br s, 1H), 13.5 (br s, 1H)..

Etapa 2: Preparación de 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-fluorobenzamida

10



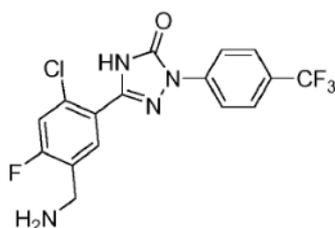
- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 26 mediante el uso de ácido 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-fluorobenzoico (1.0 g), cloruro de oxalilo (1.0 mL), THF (50 mL) y gas amoniacado para producir 0.800 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 4.53 (m, 2H), 7.43 (m, 1H) 7.44 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 10.0 (br s, 1H)); MS (*m/z*): 297.10 (M-H)<sup>-</sup>

Etapa 3: Preparación de 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-fluorobenzoil isocianato

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 mediante el uso de 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-fluorobenzamida (1.0 g, 3.6 mmol), cloruro de oxalilo (1.0 mL) y EDC (10 mL) para producir 0.750 g del producto deseado.

20 Intermediario 70

5-(5-(Aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-(Trifluorometil)fenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-ona



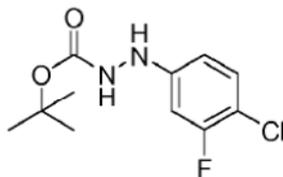
- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de N-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-

trifluoroacetamida (Ejemplo 113, 0.100 g, 0.207 mmol), KOH (0.034 g, 0.622 mol), agua (5 mL) y THF (5.0 mL) para producir 0.080 g del producto deseado.

Intermediario 71

2-(4-cloro-3-fluorofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

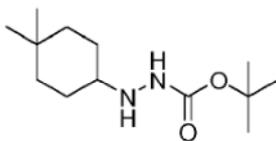
5



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de clorhidrato de 4-cloro-3-fluoro fenilhidrazina (1.00 g), BOC anhídrido (1.5 g), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.900 g, 8.5 mmol), acetonitrilo (20 mL) y agua (10 mL) para producir 0.600 g del producto deseado.

10 Intermediario 72

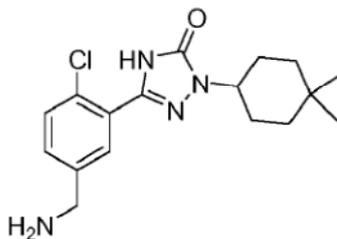
4,4-Dimetil tert-butil 2-ciclohexil hidrazinacarboxilato



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de clorhidrato 4,4-dimetilciclohexilhidrazina (1.00 g), BOC anhídrido (1.5 g), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.900 g, 8.5 mmol), acetonitrilo (20 mL) y agua (10 mL) para producir 0.600 g del producto deseado.

Intermediario 73

5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(4,4-dimetilciclohexil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

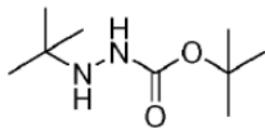


20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de N-(4-cloro-3-(4,5-dihidro-1-(4,4-dimetilciclohexil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il) bencil)<sub>2</sub>,2,2-trifluoroacetamida (Ejemplo 117, 0.150 g, 0.348 mmol), KOH (0.039 g, 0.696 mol), agua (2 mL) y THF (5.0 mL) para producir 0.100 g del producto deseado.

25 Intermediario 74

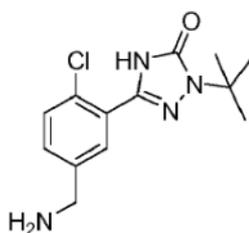
2-tert-butilhidrazinacarboxilato de tert-butilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de *tert*-butilhidracina (1.00 g), BOC anhídrido (1.5 g), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.900 g, 8.5 mmol), acetonitrilo (20 mL) y agua (10 mL) para producir 0.600 g del producto deseado.

5 Intermediario 75

2-*tert*-Butil-5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-ona

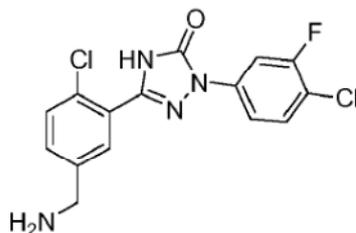


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de N-(3-(1-*tert*-butil-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorobencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (Ejemplo 120, 0.400 g, 1.062 mmol), KOH (0.119 g, 2.12 mmol), agua (5 mL) y THF (5.0 mL) para producir 0.300 g del producto deseado.

Intermediario 76

5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-ona

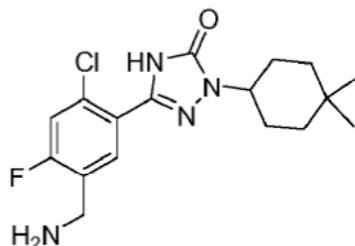
15



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de N-(4-cloro-3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (Ejemplo 116, 0.400 g, 0.890 mol), KOH (0.099 g, 1.78 mmol), agua (2 mL) y THF (4.0 mL) para producir 0.300 g del producto deseado.

Intermediario 77

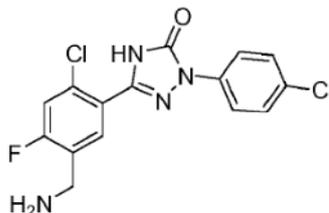
5-(5-(Aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4,4-dimetilciclohexil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-ona



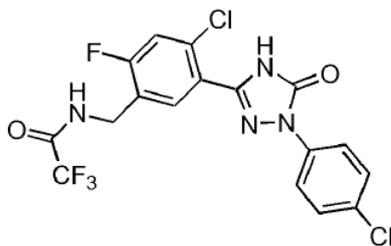
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de N-(4-cloro-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-1-(4,4-dimetilciclohexil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il) bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (Ejemplo 124, 1.0 g), KOH (1.0 g), agua (5 mL) y THF (40.0 mL ) para producir 0.700 g del producto deseado.

Intermediario 78

5-(5-(Aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-clorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona



10 Etapa 1: Preparación de N-(4-cloro-5-(1-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 5-((2,2,2-trifluoroacetamida)metil)-2-cloro-4-fluorobencil isocianato (Intermediario 69, 0.400 g), 2-(4-clorofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 62, 0.400 g), DCM (20 mL) y ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.250 g del producto deseado.

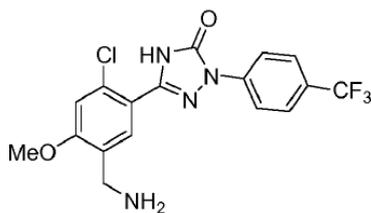
Etapa 2: Preparación de 5-(5-(Aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-clorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de N-(4-cloro-5-(1-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.160 m), KOH (0.050 g), agua (2 mL) y THF (10.0 mL) para producir 0.070 g del producto deseado.

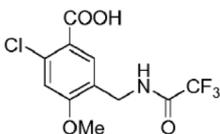
Intermediario 79

5-(5-(Aminometil)-2-cloro-4-metoxifenil)-2-(4-(Trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

25

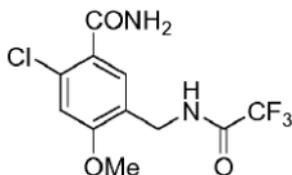


Etapa 1: Preparación de ácido 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-metoxibenzoico



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 26 mediante el uso de ácido 2-cloro-4-metoxibenzoico (0.060 g), 2,2,2-trifluoro-N-(hidroximetil) acetamida (0.050 g) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 mL) para producir 0.040 g del producto deseado.

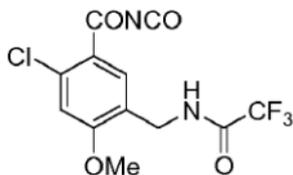
Etapa 2: Preparación de 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-metoxibenzamida



10

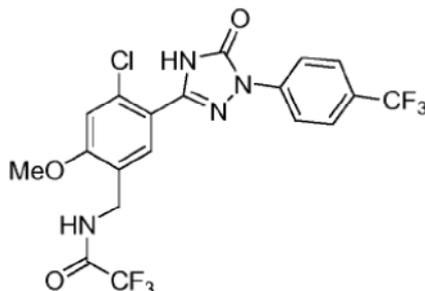
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 26 mediante el uso de ácido 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-metoxibenzoico (1.0 g), cloruro de oxalilo (1.0 mL), THF (50 mL) y gas amoniacco para producir 0.800 g del producto deseado.

- 15 Etapa 3: Preparación de 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-metoxibenzoil isocianato



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 mediante el uso de 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-metoxibenzamida (1.0 g, 3.6 mmol), cloruro de oxalilo (1.0 mL) y EDC (10 mL) para producir 0.750 g del producto deseado.

Etapa 4: Preparación de *N*-(4-cloro-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxibencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)methyl)-2-cloro-4-metoxibenzoil isocianato (0.500 g), 2-(4-(trifluorometil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 53, 0.450 g), DCM (20 mL) y ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.180 g del producto deseado.

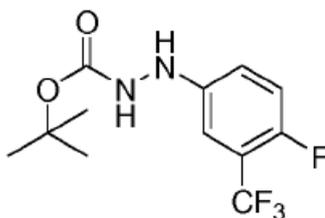
Etapa 5: Preparación de 5-(5-(Aminometil)-2-cloro-4-metoxifenil)-2-(4-(Trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de N-(4-cloro-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxibencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.200 g), agua (5 mL), KOH (0.200 g) y THF (10.0 mL) para producir 0.150 g del producto deseado.

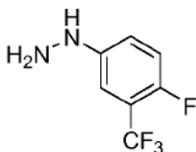
Intermediario 80

2-[4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo

15



Etapa 1: Preparación de 1-(4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil)hidrazina



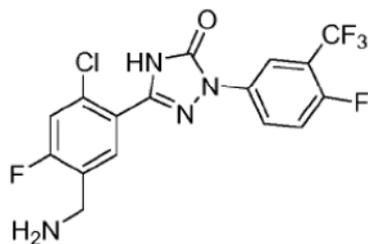
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 61 mediante el uso de 4-fluoro-3-(trifluorometil) anilina (3.0 g, 0.016 mmol), NaNO<sub>2</sub> (1.73 g, 0.025 mmol), SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (9.39 g, 0.041 mmol) y HCl concentrado (100 mL) para producir 2.0 g del producto deseado.

Etapa 2: Preparación de 2-[4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo

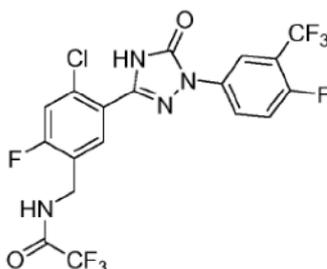
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) hidracina (1.00 g), BOC anhídrido (1.5 g), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.900 g, 8.5 mmol), acetonitrilo (20 mL) y agua (10 mL) para producir 0.600 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40 (s, 9H), 6.86-6.94 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.95 (s, 1H); MS (m/z): 436.55 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermediario 81

5-(5-(Aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona



- 5 Etapa 1: Preparación de *N*-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-fluorobenzoil isocianato (Intermediario 69, 0.400 g), 2-[4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil] hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (Intermediario 80, 0.400 g), DCM (20 mL) y TFA (5.0 mL) para producir 0.200 g del producto deseado.

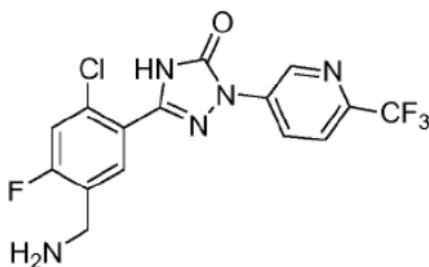
Etapa 2: Preparación de 5-(5-(Aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de *N*-(4-cloro-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.400 g), KOH (0.100 g) y THF (10.0 mL) para producir 0.150 g del producto deseado.

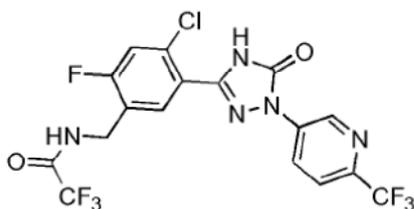
## Intermediario 82

5-(5-(Aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

20



Etapa 1: Preparación de *N*-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-fluorobenzoi isocianato (Intermediario 69, 0.350 g), 2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il] hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 61, 0.350 g), DCM (20 mL) y TFA (5.0 mL) para producir 0.250 g del producto deseado.

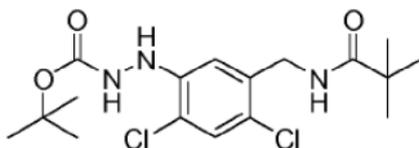
Etapa 2: Preparación de 5-(5-(Aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de N-(4-cloro-2-fluoro-5-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.500 g), KOH (0.200 g), agua (5 mL) y THF (10.0 mL) para producir 0.150 g del producto deseado.

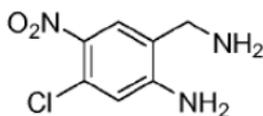
Intermediario 83

2-(2,4-dicloro-5-(((2,2-dimetilpropanoil)amino)metil)fenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo

15



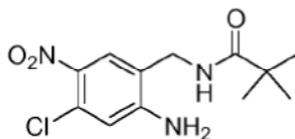
Etapa 1: Preparación de 2-(Aminometil)-5-cloro-4-nitrobenzenamina



20 A una solución de 2-amino-4-cloro-5-nitrobenzamida (3.0 g, 13.7 mmol) en THF seco (50 mL), se agregó complejo de sulfuro de dimetil borano (1.56 g, 20.6 mmol) a temperatura ambiente y la masa de reacción se sometió a reflujo durante 24 h. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó HCl diluido hasta que se acidificó. Adicionalmente, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego la mezcla de reacción se basificó con NaOH diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 2.0 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 3.58 (s, 2H), 6.72 (br s, 3H), 8.04 (br s, 1H); MS (m/z): 200.28 (M-H).

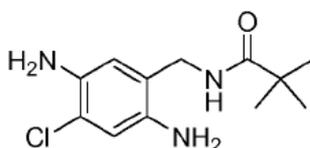
25

Etapa 2: Preparación de N-(2-amino-4-cloro-5-nitrobenzil)pivalamida



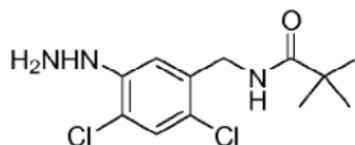
- 5 A una solución de 2-(aminometil)-5-cloro-4-nitrobenzamina (2.5 g, 12.25 mmol) en THF (35 mL), se agregaron TEA (3.0 mL) y cloruro de pivaloilo (1.96 mL, 14.7 mmol) y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La masa de reacción se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl diluido y solución de bicarbonato de sodio diluido, se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 2.0 del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.12 (s, 9H), 4.30 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 8.21 (m, 1H).

Etapas 3: Preparación de *N*-(2,5-diamino-4-clorobencil)pivalamida



- 10 A una solución de *N*-(2-amino-4-cloro-5-nitrobenzil)pivalamida (2.0 g, 6.9 mmol) en metanol (20 mL), se agregaron Ni Raney (2.0 g) e hidrato de hidrazina (5.0 mL) y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la masa de reacción se filtró a través de almohadilla de celita y el filtrado obtenido se concentró para producir 1.5 g del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.11 (s, 9H), 3.97 (br d, 2H), 4.52 (br d, 2H), 5.44 (br s, 2H), 6.50 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2H), 7.88 (m, 1H).

Etapas 4: Preparación de *N*-(2,4-dicloro-5-hidrazinilbenzil)-2,2-dimetilpropanamida



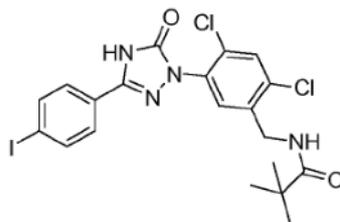
- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 61 mediante el uso de *N*-(2,5-diamino-4-clorobencil) pivalamida (1.5 g, 5.8 mmol),  $\text{NaNO}_2$  (0.481 g, 6.9 mmol),  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (3.20 g, 14.5 mmol), HCl concentrado (50 mL) para producir 1.0 g del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.11 (s, 9H), 4.44 (m, 2H), 6.53 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 10.23 (s, 1H).

Etapas 5: Preparación de 2-((2,4-dicloro-5-((2,2-dimetilpropanoil) amino)metil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de *N*-(2,4-dicloro-5-hidrazinilbenzil)-2,2-dimetilpropanamida (1.0 g, 3.6 mmol), BOC anhídrido (0.958 g, 4.39 mol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.776 g, 7.32 mmol), acetonitrilo (10 mL) y agua (5 mL) para producir 0.500 g del producto deseado.

Intermediario 84

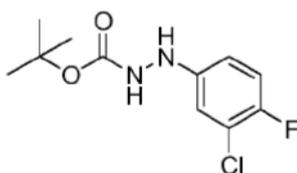
- 30 *N*-(2,4-Dicloro-5-(4,5-dihidro-3-(4-yodofenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)benzil)pivalamida



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 4-yodobenzoil isocianato (Intermediario 67, 0.300 g, 0.800 mmol), 2-(2,4-dicloro-5-[[2-(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil]fenil)hidracina carboxilato de tert-butilo (Intermediario 83, 0.397 g, 1.6 mmol), DCM (20 mL), ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.150 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.09 (s, 9H), 4.31 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 7.40–7.58 (m, 2H), 7.61–7.78 (m, 2H), 7.93–8.02 (br d, 2H), 8.17 (m, 1H).

Intermediario 85

2-(3-cloro-4-fluorofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

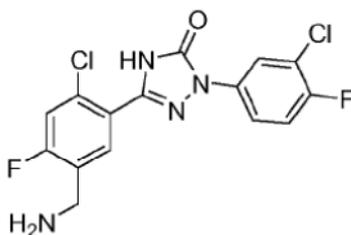


10

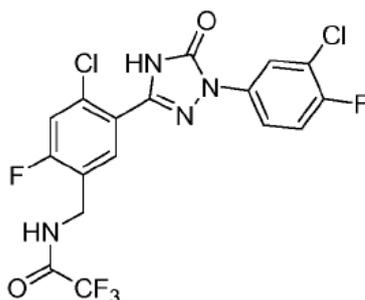
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de 1-(3-cloro-4-fluorofenil)hidrazina (3.0 g, 0.015 mmol), BOC anhídrido (3.6 g, 0.16 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.40 g, 0.022 mmol), acetonitrilo (30 mL) y agua (5 mL) para producir 1.3 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (s, 9H), 6.60 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 7.13–7.20 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

15 Intermediario 86

5-(5-(Aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona



20 Etapa 1: Preparación de *N*-(4-cloro-5-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



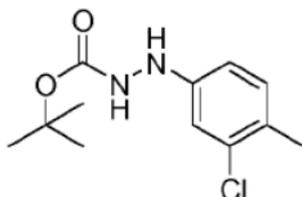
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-fluorobenzoi isocianato (Intermediario 69, 0.300 g), 2-(3-cloro-4-fluorofenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 85, 0.300 g), DCM (20 mL) y ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.200 g del producto deseado.

Etapa 2: Preparación de 5-(5-(Aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de N-(4-cloro-5-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.300 g), KOH (0.100 g), agua (2 mL) y THF (10.0 mL) para producir 0.100 g del producto deseado.

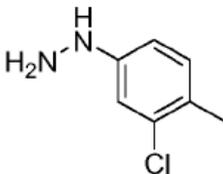
Intermediario 87

2-(3-cloro-4-metilfenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo



15

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cloro-4-metilfenil)hidrazina



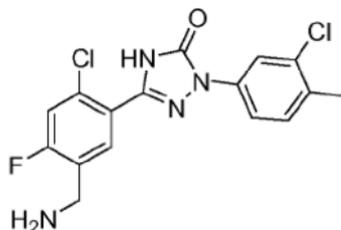
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 61 mediante el uso de 3-cloro-4-metilaniлина (6.0 g, 0.0420 mmol), NaNO<sub>2</sub> (8.56 g, 0.050 mmol), SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (23.7 g, 0.105 mmol) y HCl concentrado (100 mL) para producir 4.5 g del producto deseado.

Etapa 2: Preparación de 2-(3-cloro-4-metilfenil)hidrazina carboxilato de tert-butilo

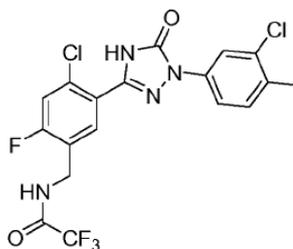
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de 1-(3-cloro-4-metilfenil) hidrazina (4.5 g, 0.028 mmol), BOC anhídrido (6.8 g, 0.032 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.50 g, 0.041 mmol), acetonitrilo (30 mL) y agua (5 mL) para producir 1.300 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>): δ 1.40 (s, 9H), 2.17 (s, 3H), 6.53 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.08 (d, J = 10.82 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

## Intermediario 88

5-(5-(Aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(3-cloro-4-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona



- 5 Etapa 1: Preparación de *N*-(4-cloro-5-(1-(3-cloro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



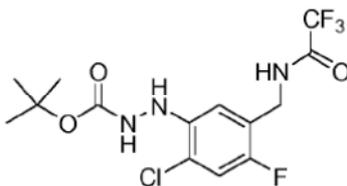
- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-fluorobenzoil isocianato (Intermediario 69, 0.300 g), 2-(3-cloro-4-metoxifenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 87, 0.300 g), DCM (20 mL) y ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.200 g del producto deseado.

Etapa 2: Preparación de 5-(5-(Aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

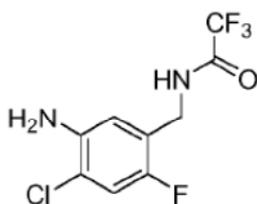
- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de *N*-(4-cloro-5-(1-(3-cloro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.300 g), KOH (0.100 g), agua (2 mL) y THF (10.0 mL) para producir 0.200 g del producto deseado.

## Intermediario 89

- 20 2-(2-cloro-4-fluoro-5-(((trifluoroacetil)amino)metil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

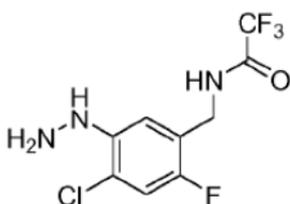


Etapa 1: Preparación de *N*-(5-amino-4-cloro-2-fluorobencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 57 mediante el uso de ácido 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-fluorobenzoico (3.0 g), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado y azida de sodio (0.793 g, 0.012 mmol) para producir 2.1 g del producto deseado.

5 Etapa 2: Preparación de *N*-(4-cloro-2-fluoro-5-hidrazinilbencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



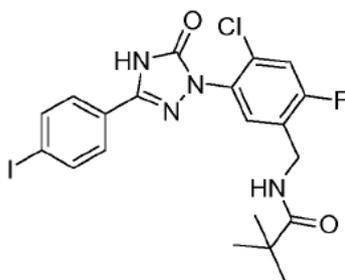
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 61 mediante el uso de *N*-(5-amino-4-cloro-2-fluorobencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (2.0 g, 0.007 mol), NaNO<sub>2</sub> (0.612 g, 0.008 mmol), SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (4.10 g, 0.018 mmol), y HCl concentrado (100 mL) para producir 1.0 g del producto deseado.

Etapa 3: Preparación de 2-(2-cloro-4-fluoro-5-((trifluoroacetil)amino)metil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de *N*-(4-cloro-2-fluoro-5-hidrazinilbencil) 2,2,2-trifluoroacetamida (1.00 g, 3.5 mmol), BOC anhídrido (1.14 g, 5.26 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.743 g, 7.01 mmol), acetonitrilo (20 mL) y agua (10 mL) para producir 0.600 g del producto deseado.

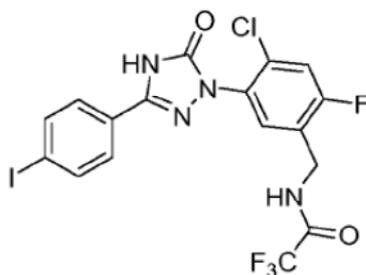
Intermediario 90

*N*-(4-Cloro-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-3-(4-yodofenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida



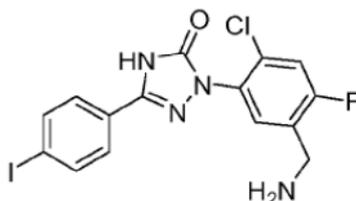
20

Etapa 1: Preparación de *N*-(4-cloro-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-3-(4-yodofenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 4-yodobenzoil isocianato (Intermediario 67, 0.700 g, 1.8 mmol), 2-(2-cloro-4-fluoro-5-[[[(trifluoroacetyl)amino]metil]fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 89, 0.992 g, 3.63 mmol), DCM (50 mL), ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.600 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  4.47 (s, 2H), 7.61 (d,  $J = 2.1$  Hz, 3H), 7.86–7.90 (br d, 3H), 10.05 (br s, 1H).

Etapas 2: Preparación de 2-(5-(Aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-yodofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona



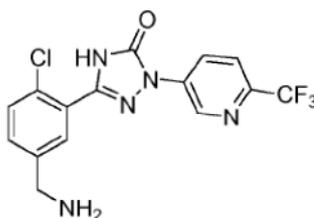
- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de N-(4-cloro-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-3-(4-yodofenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.550 g, 1.01 mmol), KOH (0.285 g, 5.09 mmol), agua (5 mL) y THF (15.0 mL) para producir 0.400 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.59 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.60–7.69 (m, 4H).

- 15 Etapa 3: Preparación de N-(4-cloro-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-3-(4-yodofenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida

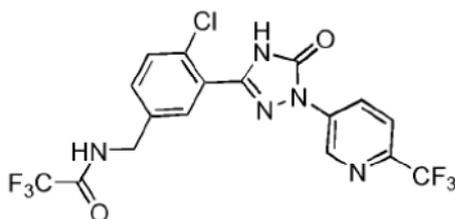
- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 83 mediante el uso de 2-(5-(aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-yodo fenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (0.400 g, 0.900 mmol), cloruro de pivaloilo (0.2 mL, 1.35 mmol), DIPEA (2 mL) y THF (10 mL) para producir 0.300 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.10 (s, 9H), 4.30 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.42–7.44 (m, 1H), 7.62–7.66 (m, 3H), 7.88–7.91 (br d, 1H), 8.14 (m, 1H); MS (m/z): 529.42 ( $M+H^+$ ).

Intermediario 91

5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona



- 25 Etapa 1: Preparación de N-(4-cloro-3-(1-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamida)metil)benzoil isocianato (etapa 3 del Intermediario 26, 0.500 g, 1.55 mmol), 2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 61, 0.431 g, 1.55 mmol), DCM (50 mL) y ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.500 g de el producto deseado.

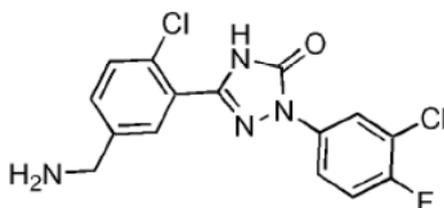
Etapa 2: Preparación de 5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de N-(4-cloro-3-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.400 g), KOH (0.400 g), THF (5.0 mL), y agua (5 mL) para producir 0.350 g del producto deseado.

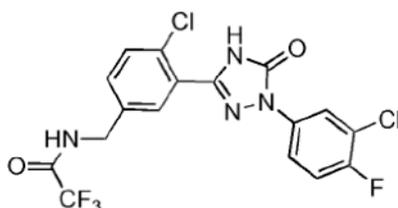
Intermediario 92

5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

15



Etapa 1: Preparación de N-(4-cloro-3-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida



20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamida)metil)benzoil isocianato (etapa 3 del Intermediario 26, 0.500 g, 1.55 mmol), 2-(3-cloro-4-fluorofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 85, 0.455 g, 1.55 mmol), DCM (20 mL) y ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.200 g del producto deseado.

25 Etapa 2: Preparación de 5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

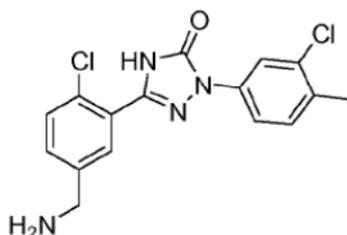
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de N-(4-cloro-3-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-

trifluoroacetamida (0.300 g), KOH (0.300 g), agua (5 mL) y THF (10.0 mL) para producir 0.150 g del producto deseado.

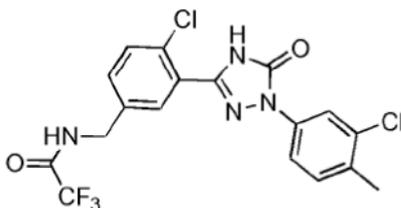
Intermediario 93

5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(3-cloro-4-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

5



Etapa 1: Preparación de *N*-(4-cloro-3-(1-(3-cloro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida



10

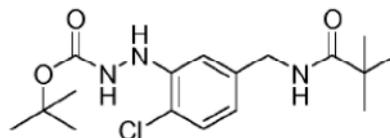
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)benzoi isocianato (etapa 3 del Intermediario 26, 0.500 g, 1.55 mmol), 2-(3-cloro-4-metilfenil) hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (Intermediario 87, 0.450 g, 1.55 mmol), DCM (20 mL) y ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.180 g del producto deseado.

15 Etapa 2: Preparación de 5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(3-cloro-4-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de *N*-(4-cloro-3-(1-(3-cloro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.400 g), KOH (0.400 g), agua (5 mL) y THF (10.0 mL) para producir 0.350 g del producto deseado.

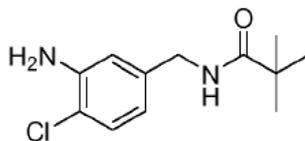
20 Intermediario 94

2-(2-cloro-5-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil)fenil) hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo



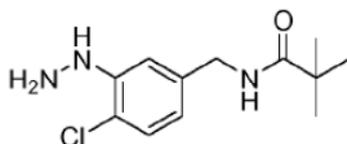
Etapa 1: Preparación de *N*-(3-amino-4-clorobencil)pivalamida

25



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 83 mediante el uso de 5-(aminometil)-2-clorobencenamina (2.0 g), cloruro de pivaloilo (0.2 mL), TEA (2 mL) y THF (10 mL) para producir 2.0 g del producto deseado.

5 Etapa 2: Preparación de N-(4-cloro-3-hidrazinilbencil)-2,2-dimetilpropanamida



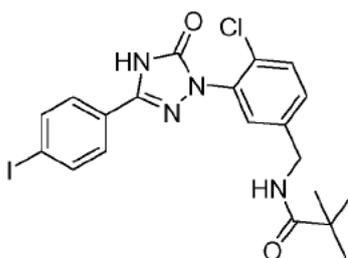
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 61 mediante el uso de N-(3-amino-4-clorobencil) pivalamida (1.80 g), NaNO<sub>2</sub> (0.62 g, 0.009 mmol), SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (4.2 g, 0.018 mmol) y HCl concentrado (30 mL) para producir 1.5 g del producto deseado.

10 Etapa 3: Preparación de 2-(2-cloro-5-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}fenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de N-(4-cloro-3-hidrazinilbencil)-2,2-dimetilpropanamida (1.5 g, 0.005 mmol), BOC anhídrido (1.4 g, 0.006 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.922 g, 0.008 mmol), acetonitrilo (30 mL) y agua (5 mL) para producir 1.0 g del producto deseado.

15 Intermediario 95

N-(4-Cloro-3-(4,5-dihidro-3-(4-yodofenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida

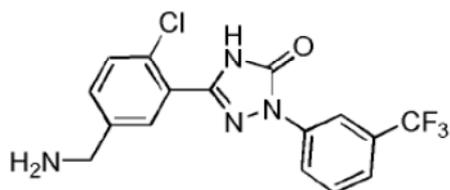


20 A una solución de 2-(2-cloro-5-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}fenil) hidrazinacarboxilato de de tert-butilo (Intermediario 94, 0.450 g, 1.55 mmol) en DCM (20 mL) se agregó solución de 4-yodobenzoil isocianato (Intermediario 67, 0.500 g, 1.55 mmol) en DCM (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, seguido de adición de ácido trifluoroacético (TFA, 3 mL) y se agitó adicionalmente durante 20 h a la misma temperatura. La masa de reacción se detuvo en agua, se extrajo con DCM y se concentró para producir el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna eluyendo con MeOH: DCM para producir 0.180 g del producto deseado.

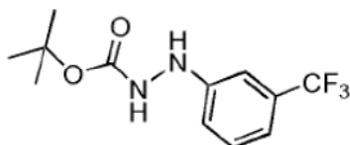
25

Intermediario 96

5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(3-(Trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona



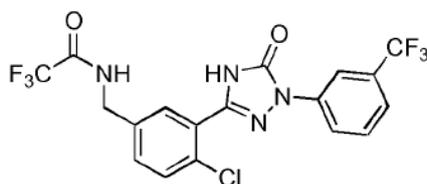
Etapa 1: Preparación de 2-[3-(Trifluorometil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de clorhidrato de [3-(trifluorometil)fenil]hidrazina (1.00 g, 0.0056 mol), BOC anhídrido (1.4 g, 0.0067 mol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.800 g, 0.008 mol), acetonitrilo (10 mL) y agua (2 mL) para producir 0.500 g del producto deseado.

Etapa 2: Preparación de N-(4-cloro-3-(1-(3-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida

10



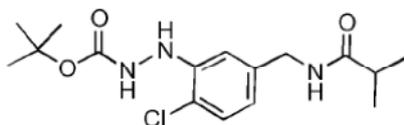
- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido) metil)benzoi isocianato (etapa 3 del Intermediario 26, 0.500 g, 1.55 mmol) , 2-[3-(trifluorometil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo (0.428 g, 1.55 mmol), DCM (20 mL) y ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.400 g del producto deseado.

Etapa 3: Preparación de 5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(3-(Trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 66 mediante el uso de N-(4-cloro-3-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.400 g), KOH (0.200 g), agua (2 mL) y THF (5.0 mL) para producir 0.200 g del producto deseado.

Intermediario 97

2-(2-cloro-5-[(2-metilpropanoil)amino]metil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo

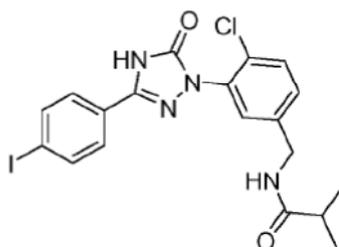


- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de N-(4-cloro-3-hidrazinilencil)-2-metilpropanamida (2.5 g, 0.010 mol), BOC anhídrido (2.5 g ,

0.011 mol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.6 g, 0.015 mol), acetonitrilo (20 mL) y agua (5 mL) para producir 1.500 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  1.03 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.41 (s, 9H), 2.36–2.40 (m, 1H), 4.09 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 8.24 (m, 2H); MS (m/z): 340.8 (M-H)<sup>-</sup>

Intermediario 98

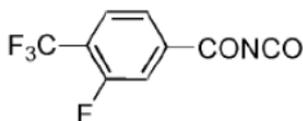
- 5 *N*-(4-Cloro-3-(4,5-dihidro-3-(4-yodofenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)isobutiramida



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 4-yodobenzoil isocianato (Intermediario 67, 1.500 g), 2-(2-cloro-5-[[[(2-metilpropanoil) amino]metil] fenil] hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 97, 1.0 g), DCM (20 mL) y ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.500 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ ):  $\delta$  1.02 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 2.44 (m, 1H), 4.28 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.38 (m, 1H), 12.61 (m, 1H); MS (m/z): 495.7 (M-H)<sup>-</sup>

Intermediario 99

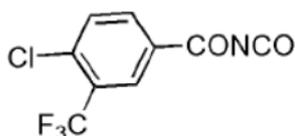
- 15 3-Fluoro-4-(Trifluorometil)benzoil isocianato



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 mediante el uso de 3-fluoro-4-(trifluorometil) benzamida (0.200 g), cloruro de oxalilo (0.025 mL) y EDC (15 mL) para producir 0.150 g del producto deseado.

Intermediario 100

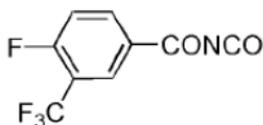
4-Cloro-3-(Trifluorometil)benzoil isocianato



- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 mediante el uso de 4-cloro-3-(trifluorometil) benzamida (0.200 g), cloruro de oxalilo (0.012 mL) y EDC (15 mL) para producir 0.150 g del producto deseado.

Intermediario 101

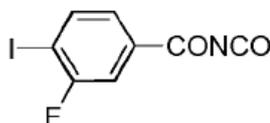
4-Fluoro-3-(Trifluorometil)benzoil isocianato



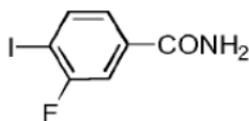
- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 mediante el uso de 4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida (0.200 g), cloruro de oxalilo (0.012 mL) y EDC (15 mL) para producir 0.150 g del producto deseado.

Intermediario 102

3-Fluoro-4-yodobenzoil isocianato



- 10 Etapa 1: Preparación de 3-fluoro-4-yodobenzamida



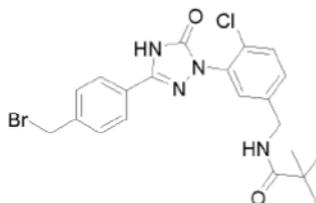
- 15 A una solución de 3-fluoro-4-yodobenzonitrilo (2.7 g, 0.010 mmol) en DMSO (6.0 mL),  $K_2CO_3$  se agregaron (0.450 g, 0.003 mmol) y  $H_2O_2$  al 30% (2.4 mL) a 0–10°C y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la terminación de la reacción, la masa de reacción se detuvo en agua enfriada con hielo. El producto sólido obtenido se separó por filtración para producir 2.0 g del producto del título deseado.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.48–7.51 (m, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.69–7.70 (m, 1H), 8.09 (brs, 1H).

Etapa 2: Preparación de 3-fluoro-4-yodobenzoil isocianato

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa-2 del Intermediario 8 mediante el uso de 3-fluoro-4-yodobenzamida (2.0 g), cloruro de oxalilo (0.120 mL) y EDC (25 mL) para producir 1.0 g del producto deseado.

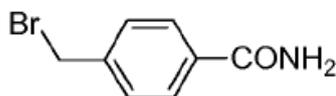
Intermediario 103

*N*-(3-(3-(4-(bromometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)-4-clorobencil)pivalamida



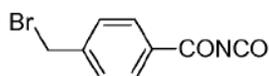
25

Etapa 1: Preparación de 4-(bromometil)benzamida



- 5 Agitada la solución de 4-(bromometil) benzonitrilo (1.5 g) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado a 100°C durante 3–4 h. Después de la terminación de la reacción, la masa de reacción se detuvo en hielo y se filtró para producir 0.900 del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 4.71 (s, 2H), 7.26 (br s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.89 (br s, 1H); MS (m/z): 214.36 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Preparación de 4-(bromometil)benzoil isocianato



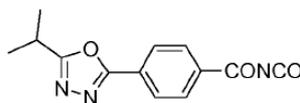
- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 usando 4-(bromometil)benzamida (0.200 g), cloruro de oxalilo (0.012 mL) y EDC (15 mL) para producir 0.150 g del producto deseado .

Etapa 3: Preparación de *N*-(3-(3-(4-(bromometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)-4-clorobencil)pivalamida

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 usando 4-(bromometil)benzoil isocianato (0.150 g), 2-(2-cloro-5-((2,2-dimetilpropanoil)amino]metil{fenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 94, 0.150 g), DCM (20 mL) y ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.100 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.12 (s, 9H), 4.28 (br d, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.34 (br d, 2H), 7.43 (br s, 1H), 7.60 (br d, 2H), 7.81 (br d, 2H), 8.17 (br s, 1H), 12.57 (s, 1H).

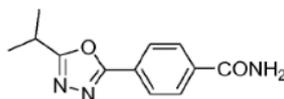
- 20 Intermediario 104

4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoil isocianato



Etapa 1: Preparación de 4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida

- 25



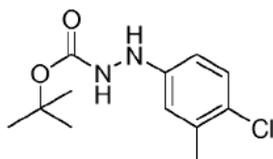
- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 59 usando 4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il) benzonitrilo (0.500 g, 2.34 mmol), 50% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5.0 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.097 g, 0.070 mmol) para producir 0.250 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.3(s, 3H), 1.35 (s, 3H), 3.33(m, 1H), 7.56 (br s, 1H), 8.06 (s, 4H), 8.16 (br s, 1H); MS (m/z): 232.30 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Preparación de 4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoil isocianato

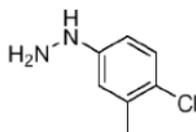
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 usando 4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida (0.200 g), cloruro de oxalilo (0.012 mL) y EDC (15 mL) para producir 0.150 g del producto deseado.

Intermediario 105

- 5 2-(4-cloro-3-metilfenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo



Etapa 1: Preparación de 1-(4-cloro-3-metilfenil)hidrazina



10

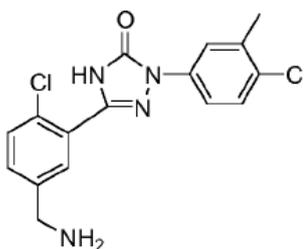
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Intermediario 61 mediante el uso de N-(4-cloro-3-metil) bencenammina (2.0 g, 0.014 mmol), NaNO<sub>2</sub> (01.16 g, 0.0169 mmol), SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (7.93 g, 0.0352 mmol) y HCl concentrado (30 mL) para producir 1.5 g del producto deseado.

Etapa 2: Preparación de 2-(4-cloro-3-metilfenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo

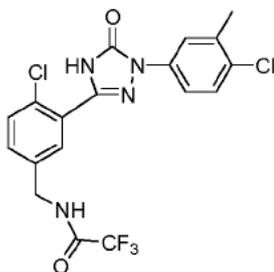
- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de 1-(4-cloro-3-metilfenil) hidrazina (1.22 g, 0.011 mmol), BOC anhídrido (2.0 g, 0.009 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.922 g, 0.008 mmol), acetonitrilo (30 mL) y agua (5 mL) para producir 1.0 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.40 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 6.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.13(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

- 20 Intermediario 106

5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(4-cloro-3-metilfenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-ona



- 25 Etapa 1: Preparación de *N*-(4-cloro-3-(1-(4-cloro-3-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)benzoi isocianato (etapa 3 del Intermediario 26, 1.0 g, 0.003 mmol), 2-(4-cloro-3-metilfenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 105, 1.500 g), DCM (20 mL) y ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.600 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  2.38 (s, 3H), 4.45 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 10.08 (t, 1H), 12.61 (s, 1H); MS (m/z): 445.31 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Etapa 2: Preparación de 3-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

10 La solución de N-(4-cloro-3-(1-(4-cloro-3-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.550 g, 1.23 mmol) en 20% de KOH acuoso (20 mL) se agitó durante 2-3 h a temperatura ambiente. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío y se filtró la masa de reacción restante para producir 0.400 g del producto deseado. MS (m/z): 349.34 ( $\text{M}^+$ ).

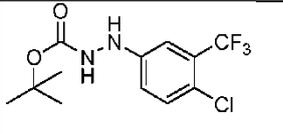
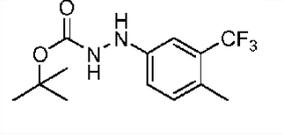
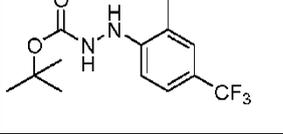
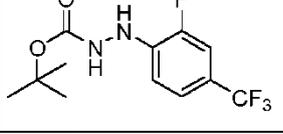
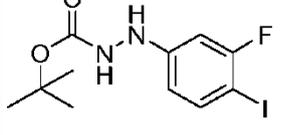
El Intermediario 107 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Intermediario 26 utilizando ácido 5-ciano-2-ciclopropilpiridin-3-carboxílico, cloruro de oxalilo, gas amoníaco, DMF, THF y DCM.

No. & Estructura Química	Nombre químico y datos de caracterización
Intermediario 107 	107 5-ciano-2-ciclopropilpiridin-3-carboxamida. $^1\text{H}$ RMN (300 MHz, DMSO $d_6$ ): $\delta$ 107 (m, 4H), 2.49 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.87 (s, 1H); MS (m/z): 188.04 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

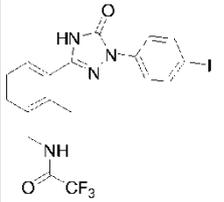
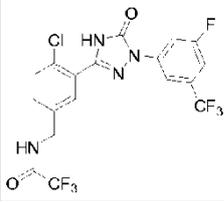
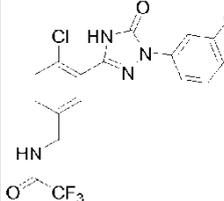
15

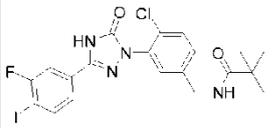
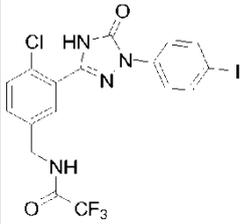
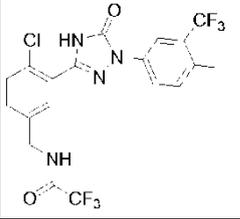
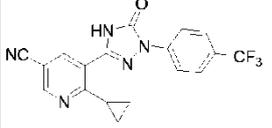
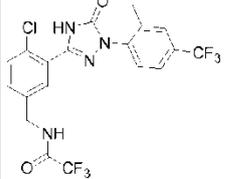
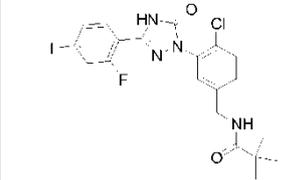
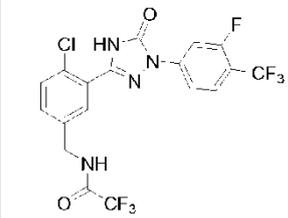
El Intermediario 108 y el Intermediario 115 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del Intermediario 61 mediante el uso correspondiente amina,  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , HCl 4 N y después de seguir el procedimiento descrito para la Etapa 3 del Intermediario 7 usando BOC anhídrido,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en acetonitrilo y agua.

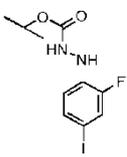
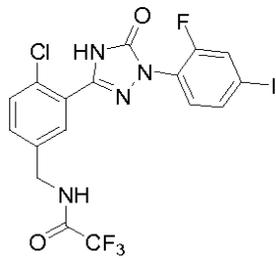
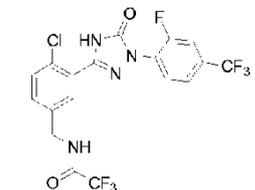
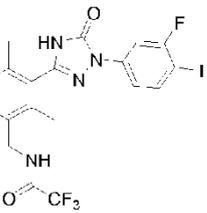
No.	Estructura	Nombre químico y datos de caracterización
Intermediario 108		2-(4-yodofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo. MS (m/z): 335.15 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
Intermediario 109		2-[3-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo. MS (m/z): 295.21 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
Intermediario 110		2-[3-fluoro-5-(Trifluorometil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo. MS (m/z): 295.24 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Intermediario 111		2-[4-cloro-3-(Trifluorometil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.40 (s, 9H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.99 (br s, 1H).
Intermediario 112		2-[4-metil-3-(Trifluorometil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.40 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.88
Intermediario 113		2-[2-metil-4-(Trifluorometil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo. MS (m/z): 291.12 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermediario 114		2-[2-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil]hidrazinacarboxilato de tert-butilo. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.42 (s, 9H), 6.83 (t, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H).
Intermediario 115		2-(3-fluoro-4-yodofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo. MS (m/z): 351.14 (M-H) <sup>-</sup> .

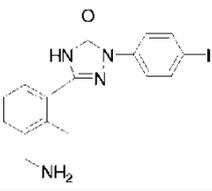
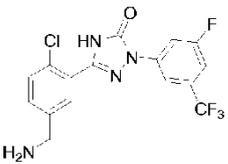
El Intermediario 116 a Intermediario 128 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de material de partida correspondientes mencionado en la tabla a continuación, DCM y TFA.

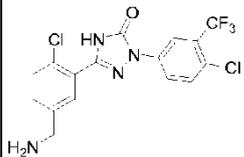
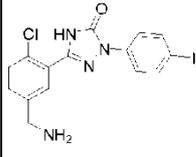
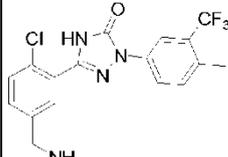
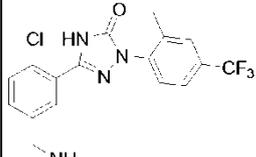
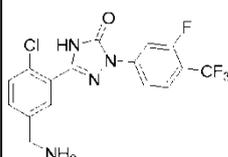
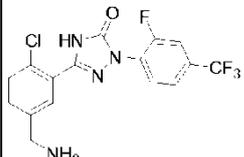
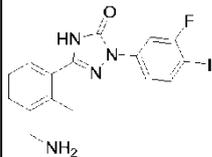
Material de partida usado	No. de Intermediario y Estructura	Nombre químico de Intermediario y datos de caracterización
Intermediario 65 + Intermediario 67		<i>N</i> -(3-(4,5-dihidro-1-(4-yodofenil)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbencil)-2,2,2-trifluoroacetamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 2.19 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.41 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.53-7.82 (m, 4H), 9.97 (s, 1H), 12.23 (s, 1H); MS (m/z): 517.301 (M+H) <sup>+</sup> .
Etapas 3 producto de Intermediario 26 + Intermediario 110		<i>N</i> -(4-cloro-3-(1-(3-fluoro-5-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 4.46 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.66-7.69 (m, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 10.09 (m, 1H), 12.84 (m, 1H)
Etapas 3 producto de Intermediario 26 + Intermediario 111		<i>N</i> -(4-cloro-3-(1-(4-cloro-3-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 4.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.09 (t, 1H), 12.80 (s, 1H); MS (m/z): 499.31 (M+H) <sup>+</sup> .

Intermediario 94 + Intermediario 102		<i>N</i> -(4-cloro-3-(3-(3-fluoro-4-yodofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.12 (s, 9H), 4.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.59–7.67 (m, 2H), 8.02 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (t, 1H), 12.67 (s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 529.05 (M+H) <sup>+</sup> .
Etap 3 producto de Intermediario 26 + Intermediario 67		<i>N</i> -(4-cloro-3-(4,5-dihidro-1-(4-yodofenil)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 4.44 (br s, 2H), 7.46–7.73 (m, 4H), 7.80 (s, 2H), 10.11 (s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 523.09 (M+H) <sup>+</sup> .
Etap 3 producto de Intermediario 26 + Intermediario 112		<i>N</i> -(4-cloro-3-(1-(3-(Trifluorometil)-4-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 2.45 (s, 3H), 4.46 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.09 (br s, 1H), 12.69 (br s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 476.91 (M-H) <sup>-</sup> .
Intermediario 53 +		6-ciclopropil-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-carbonitrilo. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.18 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 12.82 (br s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 372.24 (M+H) <sup>+</sup> .
Etap 3 producto de Intermediario 26 + Intermediario 113		<i>N</i> -(4-cloro-3-(1-(4-(Trifluorometil)-2-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 2.39 (s, 3H), 4.44 (br d, 2H), 7.33–7.90 (m, 6H), 10.07 (br s, 1H), 12.51 (s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 479.10 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermediario 47 + Intermediario 94		<i>N</i> -(4-cloro-3-(3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.11 (s, 9H), 4.28 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53–7.61 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 8.18 (t, 1H), 12.43 (s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 529.0110 (M+H) <sup>+</sup> .
Etap 3 producto de Intermediario 26 + Intermediario 109		<i>N</i> -(4-cloro-3-(1-(3-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 4.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.92–8.07 (m, 3H), 10.10 (t, 1H), 12.84 (m, 1H).

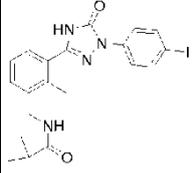
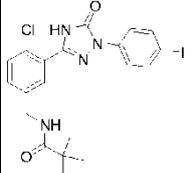
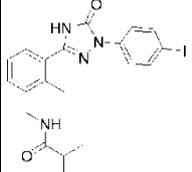
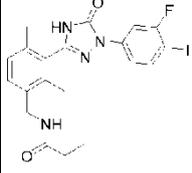
<p>Etapa 3 producto del Intermediario</p> <p>26</p> <p>+</p> 	<p>Intermediario 126</p> 	<p><i>N</i>-(4-cloro-3-(1-(2-fluoro-4-iodofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i><sub>6</sub>): δ 4.44 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 7.39–7.48 (m, 2H), 7.63 (br s, 2H), 7.74 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 10.08 (br s, 1H), 12.52 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 540.98 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>Etapa 3 producto del Intermediario 26 + Intermediario 114</p>	<p>Intermediario 127</p> 	<p><i>N</i>-(4-cloro-3-(1-(2-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i><sub>6</sub>): δ 4.44 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.79–7.98 (m, 2H), 10.10 (br s, 1H), 12.64 (m, 1H); MS (<i>m/z</i>): 483.12 (M+H)<sup>+</sup></p>
<p>Intermediario 65 + Intermediario 115</p>	<p>Intermediario 128</p> 	<p><i>N</i>-(3-(1-(3-fluoro-4-iodofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilencil)-2,2,2-trifluoroacetamida. MS (<i>m/z</i>): 535.01 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

El Intermediario 129 al Intermediario 137 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 106 mediante el uso de material de partida correspondiente mencionado en la tabla más adelante, KOH y agua.

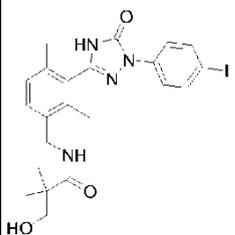
Material de partida usado	No. de Intermediario y Estructura	Nombre químico de Intermediario y datos de caracterización.
<p>Intermediario 116</p>	<p>Intermediario 129</p> 	<p>5-(3-(Aminometil)-2,6-dimetilfenil)-2-(4-yodofenil)-2<i>H</i>-1,2,4-triazol-3(4<i>H</i>)-ona. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i><sub>6</sub>): δ 2.10 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.13 (br s, 2H), 3.66 (s, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H).</p>
<p>Intermediario 117</p>	<p>Intermediario 130</p> 	<p>5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(3-fluoro-5-(Trifluorometil)fenil)-2<i>H</i>-1,2,4-triazol-3(4<i>H</i>)-ona</p>

Intermediario 118	Intermediario 131 	5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(4-cloro-(Trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona	3-
Intermediario 120	Intermediario 132 	5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(4-yodofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona. $^1\text{H}$ RMN (300 MHz, DMSO $d_6$ ): $\delta$ 3.36 (br s, 2H), 3.80 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.6-7.72 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H).	
Intermediario 121	Intermediario 133 	5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(3-(Trifluorometil)-4-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona. MS (m/z): 381.01 (M-H) <sup>-</sup> .	
Intermediario 123	Intermediario 134 	5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(4-(Trifluorometil)-2-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona. MS (m/z): 383.15 (M+H) <sup>+</sup> .	
Intermediario 125	Intermediario 135 	5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(3-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona. MS (m/z): 387.21 (M+H) <sup>+</sup> .	
Intermediario 127	Intermediario 136 	5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(2-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona. MS (m/z): 387.06 (M+H) <sup>+</sup> .	
Intermediario 128	Intermediario 137 	5-(3-(Aminometil)-2,6-dimetilfenil)-2-(3-fluoro-4-yodofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona. MS (m/z): 439.24 (M+H) <sup>+</sup> .	

El Intermediario 138 al Intermediario 141 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de material de partida correspondiente mencionado en la tabla más adelante, TEA y THF.

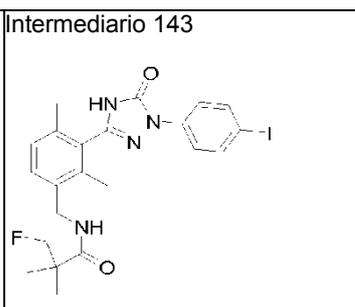
Material de partida usado	No. de Intermediario y Estructura	Nombre químico de Intermediario y datos de caracterización
Intermediario 129 + cloruro de Pivaloilo	Intermediario 138 	<i>N</i> -(3-(4,5-dihidro-1-(4-yodofenil)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbencil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.19 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.22 (d, 2H), 7.17–7.21 (m, 2H), 7.79 (m, 4H), 8.00 (m, 1H), 12.00 (s, 1H).
Intermediario 132 + Cloruro de pivaloilo	Intermediario 139 	<i>N</i> -(4-cloro-3-(4,5-dihidro-1-(4-yodofenil)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.13 (s, 9H), 4.29 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.80 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 4H), 8.19 (m, 1H), 12.59 (s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 511.16 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermediario 129+ Cloruro de isopropilo	Intermediario 140 	<i>N</i> -(3-(4,5-dihidro-1-(4-yodofenil)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbencil)isobutiramida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.23 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.23 (br s, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.17 (t, 1H).
Intermediario 137+ Cloruro de isopropilo	Intermediario 141 	<i>N</i> -(3-(1-(3-fluoro-4-yodofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbencil)isobutiramida. MS ( <i>m/z</i> ): 509.02 (M+H) <sup>+</sup> .

El intermediario 142 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 107 usando el Intermediario 129, THF, DMF, ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoico, TBTU y TEA.

Material de partida usado	No. de Intermediario y Estructura	Nombre químico de Intermediario y datos de caracterización
Intermediario 129	Intermediario 142 	<i>N</i> -(3-(4,5-dihidro-1-(4-yodofenil)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbencil)-3-Hidroxi-2,2-dimetilpropanamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.08 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 3H), 7.92 (t, 1H), 12.25 (s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 521.18 (M+H) <sup>+</sup> .

- 5 El intermediario 143 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 134 mediante el uso del Intermediario 142, FAST y THF.

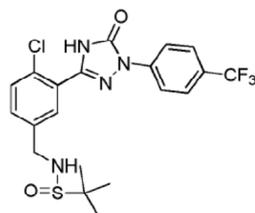
Material de partida usado	No. de Intermediario y estructura	Nombre químico de Intermediario y datos de caracterización

Intermediario 142	<p>Intermediario 143</p> 	<p><i>N</i>-(3-(4,5-dihidro-1-(4-yodofenil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbencil)-3-fluoro-2,2-dimetilpropanamida. <math>^1\text{H}</math> RMN (300 MHz, DMSO <math>d_6</math>): <math>\delta</math> 1.08 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 4.25 (d, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.79 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 12.24 (s, 1H); MS (m/z): 521.03 (M+H)<math>^+</math>.</p>
-------------------	--	---

## Intermediario 144

*N*-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

5



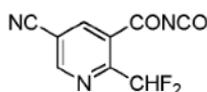
10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermediario 63, 0.450 g, 1.22 mmol), cloruro de 2-metilpropano-2-sulfínico (0.205 g, 1.46 mmol), TEA (2.0 mL), DCM (10 mL) para producir 0.250 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.23 (s, 9H), 4.24 (m, 2H), 7.63-7.87 (m, 4H), 7.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H); MS (m/z): 472.095 (M+H) $^+$ .

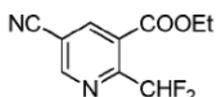
## Intermediario 145

5-Ciano-2-(difluorometil)nicotinoil isocianato

15



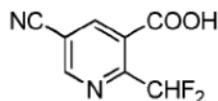
Etapas 1: Preparación de 5-ciano-2-(difluorometil)nicotinato de etilo



20

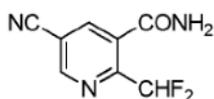
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa-2 del Ejemplo 134 mediante el uso de 5-ciano-2-formil nicotinato de etilo (6.0 g, 0.029 mmol), DAST (11.8 mL, 0.088 mmol), DCM (200 mL) para producir 3.5 g del producto deseado. MS (m/z): 227.06 (M+H) $^+$ .

Etapas 2: Preparación de ácido 5-ciano-2-(difluorometil)nicotínico



- 5 A una solución de 5-ciano-2-(trifluorometil)nicotinato de etilo (1.2 g, 5.3 mmol) en THF:agua (20 mL: 5 mL) se agregó LiOH.H<sub>2</sub>O (0.267 g, 6.3 mmol) a 0°C y la masa de reacción se agitó durante 40-60 minutos. La masa de reacción se acidificó con HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.700 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 7.37-7.72 (t, *J* = 53.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 14.25 (br s, 1H); MS (*m/z*): 199.34 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3 : Preparación de 5-ciano-2-(difluorometil)nicotinamida



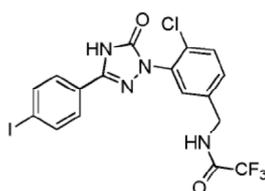
- 10 A una solución de ácido 5-ciano-2-(difluorometil)nicotínico (0.600 g, 3.0 mmol) en DMF seca (20 mL), TBTU (10.0 g, 3.33 mmol) se agregó a 0°C seguido por la adición lenta de DIPEA (0.7 mL, 3.93 mmol). La masa de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y se agregó cloruro de amonio (3.33 g, 60.7 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30-48 h. Después de la terminación de la reacción se detuvo la masa de reacción con DCM, se filtró el sólido para producir 0.500 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 8.16 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).
- 15

Etapa 4: Preparación de 5-ciano-2-(difluorometil)nicotinoil isocianato

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Intermediario 8 mediante el uso de 5-ciano-2-(difluorometil) nicotinamida (1.0 g), cloruro de oxalilo (3.2 g, 25.3 mmol) y DCM (20 mL) para producir 1.0 g del producto deseado.

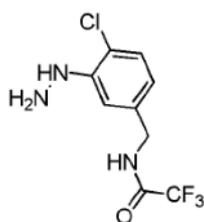
- 20 Intermediario 146

*N*-(4-Cloro-3-(3-(4-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida



Etapa 1: Preparación de *N*-(4-cloro-3-hidrazinilencil)-2,2,2-trifluoroacetamida

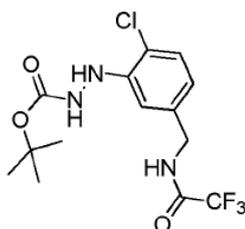
- 25



A una solución fría de *N*-(3-amino-4-clorobencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.500 g, 0.017 mmol) en HCl 6N (50.0 mL), se agregó solución acuosa de NaNO<sub>2</sub> (1.29 g, 0.018 mmol) a 0°C y la masa de reacción se agitó a 0-5°C durante 30 min. La masa de reacción se agregó a una solución de SnCl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (22.18 g, 0.98 mmol) en HCl 6N a 0-

5°C y además continuó la agitación durante 5–6 h a la misma temperatura. La masa de reacción se enfrió, se basificó y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para producir 0.700 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 4.22 (br s, 2H), 4.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.42–6.67 (m, 2H), 7.14–7.16 (m, 2H), 9.98 (br s, 1H).

5 Etapa 2: Preparación de 2-(2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Intermediario 7 mediante el uso de N-(4-cloro-3-hidrazinilbencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.350 g, 1.3 mmol), BOC anhídrido (0.316 g, 1.4 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.19 g, 1.9 mmol), acetonitrilo (20 mL) y agua (10 mL) para producir 0.500 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.41 (s, 9H), 4.28 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.61–6.65 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

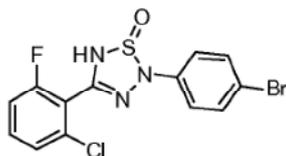
Etapa 3: Preparación de N-(4-cloro-3-(4,5-dihidro-3-(4-yodofenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)isobutiramida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 4-yodobenzoil isocianato (Intermediario 67, 1.500 g), 2-(2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (1.0 g), DCM (20 mL) y ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.500 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 4.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.60–7.67 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 10.09 (br s, 1H), 12.63 (s, 1 H).

20 Ejemplos

Ejemplo Comparativo 1

2-(4-Bromofenil)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-2,5-dihidro-1,2,3,5-tiatriazol-1-óxido

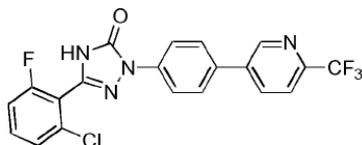


25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Intermediario 1 utilizando N'-(4-bromofenil)-2-cloro-6-fluorobencenocarbo hidrazonamida (etapa 3 del Intermediario 1, 0.100 g, 0.292 mmol), CHCl<sub>3</sub> (10 mL), piridina (2.0 mL) y cloruro de tionilo (1.0 mL). El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 0.5% MeOH:DCM para producir 0.050 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 7.45 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 7.51–7.68 (m, 4H), 12.05 (br s, 1H); MS (*m/z*): 388.02 (M)<sup>-</sup>

30

Ejemplo Comparativo 2

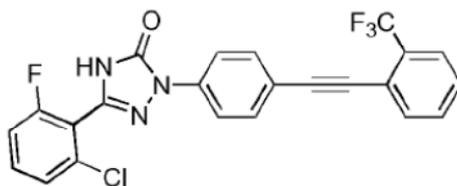
5-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{4-[6-(Trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 A una solución de 2-(4-bromofenil)-5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (intermediario 1, 0.100 g, 0.271 mmol) en DMSO (3.0 mL) se agregó ácido [6-(trifluorometil) piridin-3-il] borónico (0.078 g, 0.40 mmol),  $K_2CO_3$  (0.112 g, 0.81 mmol) y tetrakis trifenilfosfina paladio (0) (0.062 g, 0.054 mmol). La masa de reacción se agitó a 110°C durante 24-48 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 4-5% EA: DCM para producir 0.030 g del producto deseado.  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.38-7.48 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.88-7.99 (m, 4H), 8.01-8.17 (m, 2H), 8.41 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 12.60 (br s, 1H). MS (m/z): 435.25 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 10 Ejemplo Comparativo 3

5-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-[[2-(Trifluorometil)fenil]etinin]fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

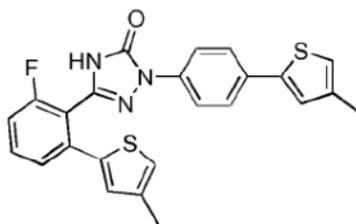


- 15 A una solución de 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Intermediario 2, 0.100 g, 0.319 mmol) en DMSO se agregó 1-yodo-2-(trifluorometil) benceno (0.13 g, 0.479 mmol), TBAF (0.301 g, 0.958 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.050 g, 0.071 mmol). La masa de reacción se agitó a 110°C durante 5-6 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con DCM y se concentró. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 2.0% EA: DCM para producir 0.040 g del producto deseado.  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.50 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.57-7.73 (m, 6H), 7.82 (br s, 2H), 8.02 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 12.72 (br s, 1H). MS (m/z): 458.26 ( $M+H$ ) $^+$ .

20

#### Ejemplo Comparativo 4

5-[2-Fluoro-6-(4-metiltien-2-il)fenil]-2-[4-(4-metiltien-2-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

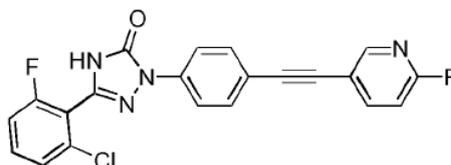


- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando 2-(4-bromofenil)-5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Intermediario 1, 0.100 g, 0.271 mmol), ácido (4-metiltien-2-il)borónico (0.059 g, 0.407 mmol),  $K_2CO_3$  (0.112 g, 0.81 mmol), tetrakis trifenilfosfina paladio (0) (0.062 g, 0.054 mmol) y DMSO (3.0 mL) para producir 0.020 g del producto deseado.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.29 (s, 6H), 6.86 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.21 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.92 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 9.27 (br s, 1H). MS (m/z): 384.88 ( $M-H$ ) $^-$ .

30

#### Ejemplo Comparativo 5

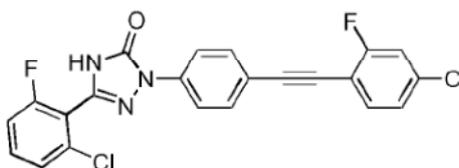
5-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{4-[(6-fluoropiridin-3-il)etinil]fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Intermediario 2, 0.100 g, 0.319 mmol), 2-fluoro-5-yodopiridina (0.106 g, 0.479 mmol), TBAF (0.201 g, 0.638 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0.020 g, 0.028 mmol) y DMSO (3.0 mL). El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 2.0% MeOH: DCM para producir 0.030 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.73 (br s, 1H). MS (*m/z*): 407.33 (M-H)<sup>-</sup>

Ejemplo Comparativo 6

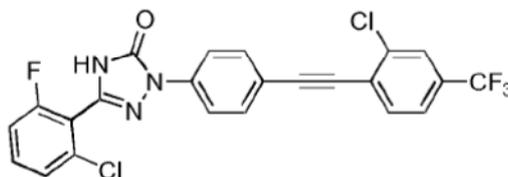
5-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{4-[4-cloro-2-fluorofenil]etinil}fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Intermediario 2, 0.100 g, 0.319 mmol), 4-cloro-2-fluoro-1-yodobenceno (0.123 g, 0.479 mmol), TBAF (0.201 g, 0.638 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.020 g, 0.028 mmol) y DMSO (3.0 mL). El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 1.0% MeOH: DCM para producir 0.045 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57-7.70 (m, 6H), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 12.74 (br s, 1H). MS (*m/z*): 442.38 (M+).

Ejemplo Comparativo 7

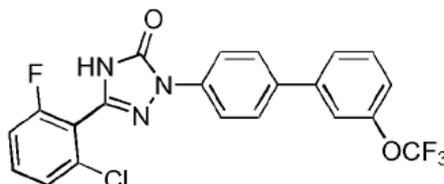
5-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-{[2-cloro-4-(Trifluorometil)fenil]etinil}fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Intermediario 2, 0.100 g, 0.319 mmol), 2-cloro-1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (0.147 g, 0.479 mmol), TBAF (0.201 g, 0.638 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.020 g, 0.028 mmol) y DMSO (3.0 mL). El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 1.0% MeOH: DCM para producir 0.040 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67-7.87 (m, 3H), 7.84 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 12.75 (br s, 1H). MS (*m/z*): 492.22 (M+).

## Ejemplo Comparativo 8

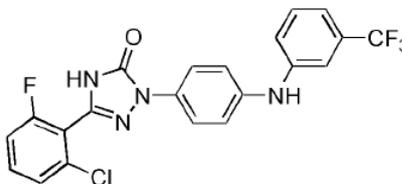
5-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando 5-(cloro-6-fluorofenil)-2-(4-yodofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (etapa 4-del Intermediario 2, 0.100 g, 0.242 mmol), ácido [3-(trifluorometoxi)fenil]borónico (0.075 g, 0.363 mmol),  $K_2CO_3$  (0.100 g, 0.726 mmol), tetrakis trifenilfosfina paladio (0) (0.055 g, 0.048 mmol) y DMSO (3.0 mL) para producir 0.025 g del producto deseado.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 10.01 (br s, 1H).

## Ejemplo Comparativo 9

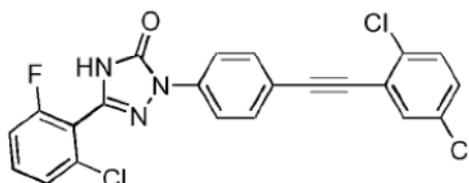
5-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-[(3-(Trifluorometil)fenil)amino]fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 A una solución de 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-yodofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (etapa 4 de Intermediario 2, 0.100 g, 0.242 mmol) en tolueno (5.0 mL) se agregaron 3-(trifluorometil)anilina (0.076 g, 0.292 mmol), NaOtBu (0.035 g, 0.360 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0.022 g, bis 0.024 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0.021 g, 0.036 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 12 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 10% EA: DCM para producir 0.030 g del producto deseado.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7.09 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.41-7.59 (m, 3H), 7.69 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 12.51 (s, 1H). MS (m/z): 449.31 ( $M+H^+$ ).

## Ejemplo Comparativo 10

- 25 5-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{4-[(2,5-diclorofenil)etnil]fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

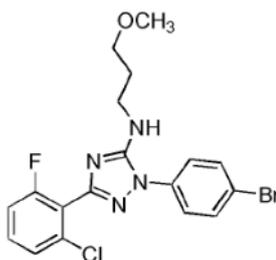


- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Intermediario 2, 0.100 g, 0.319 mmol), 1,4-dicloro-2 yodobenceno (0.130 g, 0.470 mmol), TBAF (0.201 g, 0.638 mmol), cloruro de bis (trifenilfosfina)paladio (II)

(0.020 g, 0.028 mmol) y DMSO (3.0 mL). El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 1.0% MeOH: DCM para producir 0.040 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.50–7.72 (m, 7H), 7.82 (s, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 12.75 (br s, 1H). MS (m/z): 458.31 (M<sup>+</sup>).

## Ejemplo Comparativo 11

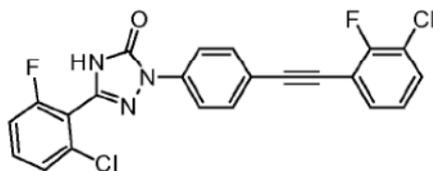
- 5 1-(4-Bromofenil)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(3-metoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina



- 10 A una solución de 1-(4-bromofenil)-5-cloro-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol (Intermediario 3, 0.100 g, 0.257 mmol) en DMF (3.0 mL) se agregó 3-metoxipropan-1-amina (0.035 g, 0.386 mmol) y DIPEA (1.0 mL). La masa de reacción se agitó a 80°C durante 5–6 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.040 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.92 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 2.34 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.56–3.64 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 7.06–7.15 (m, 1H), 7.22–7.49 (m, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 2H), 7.64 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H). MS (m/z): 441.19 (M+H<sup>+</sup>).

## 15 Ejemplo Comparativo 12

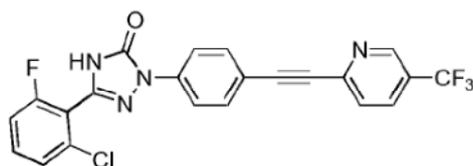
- 1-(4-((3-Cloro-2-fluorofenil)etil)fenil)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Intermediario 2, 0.100 g, 0.319 mmol), 1-cloro-2-fluoro-3-yodobenceno (0.123 g, 0.470 mmol), TBAF (0.201 g, 0.638 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0.020 g, 0.028 mmol) y DMSO (3.0 mL). El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 1.0% MeOH: DCM para producir 0.040 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.29 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.57–7.72 (m, 6H), 8.04 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 12.74 (br s, 1H). MS (m/z): 442.35 (M<sup>+</sup>).

## Ejemplo Comparativo 13

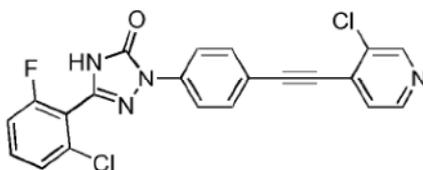
- 5-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-[[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]etil]fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Intermediario 2, 0.100 g, 0.319 mmol), 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (0.108 g, 0.479 mmol), TBAF (0.201 g, 0.638 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.020 g, 0.028 mmol) y DMSO (3.0 mL). El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 1.0% MeOH: DCM para producir 0.030 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 7.51 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 12.75 (br s, 1H). MS (m/z): 459.37 (M<sup>+</sup>).

## Ejemplo Comparativo 14

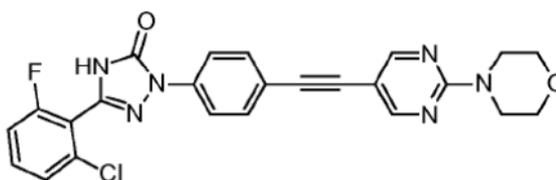
10 5-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{4-[(3-cloropiridin-4-il)etnil]fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Intermediario 2, 0.100 g, 0.319 mmol), 3-cloro-4-yodopiridina (Intermediario 4, 0.114 g, 0.429 mmol), TBAF (0.201 g, 0.638 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0.020 g, 0.028 mmol) y DMSO (3.0 mL). El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 1.0% MeOH: DCM para producir 0.035 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 7.49 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 7.60–7.77 (m, 3H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.76 (br s, 1H). MS (m/z): 425.43 (M<sup>+</sup>).

## Ejemplo Comparativo 15

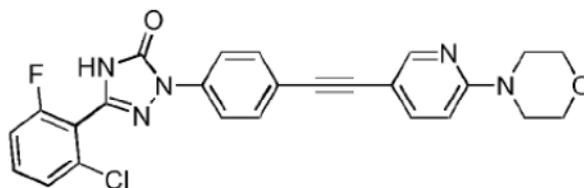
20 3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-(4-((2-morfolinopirimidin-5-il)etnil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Intermediario 2, 0.100 g, 0.319 mmol), 4-(5-yodo-piridin-2-il)morfolina (Intermediario 5, 0.139 g, 0.470 mmol), TBAF (0.201 g, 0.638 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.020 g, 0.028 mmol) y DMSO (3.0 mL). El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 2.0% MeOH: DCM para producir 0.035 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 3.67 (br s, 4H), 3.76 (br s, 4H), 7.47–7.71 (m, 5H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.58 (s, 2H), 12.69 (s, 1H).

## Ejemplo Comparativo 16

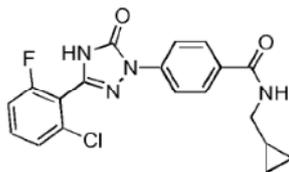
30 5-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(4-[[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]etnil]fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando 5-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(4-etilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Intermediario 2, 0.100 g, 0.319 mmol), 4-(5-yodo-piridin-2-il)-morfolina (Intermediario 6, 0.139 g, 0.470 mmol), TBAF (0.201 g, 0.638 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.020 g, 0.028 mmol) y DMSO (3.0 mL). El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 2.0% MeOH: DCM para producir 0.020 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.58–3.61 (m, 4H), 3.82–3.85 (br s, 4H), 6.64 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.36–7.47 (m, 2H), 7.58 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.63–7.67 (m, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.14 (br s, 1H); MS (m/z): 473.64 (M-H) $^-$ .

#### 10 Ejemplo Comparativo 17

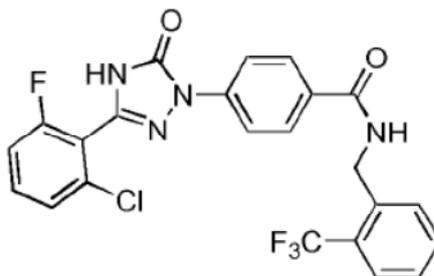
4-[3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(ciclopropilmetil)benzamida



A una solución de ácido 4-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoico (Intermediario 9, 0.100 g, 0.290 mmol) en THF se agregó di-isopropil etil amina (1.0 mL) y TBTU (0.193 g, 0.590 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó 1-ciclopropilmetanamina (0.048 g, 0.440 mmol) a la masa de reacción y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de  $\text{NaHCO}_3$  y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.025 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.23 (br s, 1H), 0.44 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 0.83–0.85 (m, 1H), 1.06–1.024 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 3.14 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 7.50 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.67–7.72 (m, 1H), 7.95–8.00 (m, 4H), 8.59 (m, 1H), 12.70 (br s, 1H); MS (m/z): 387.35 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo Comparativo 18

4-[3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-[2-(Trifluorometil)encil]benzamida



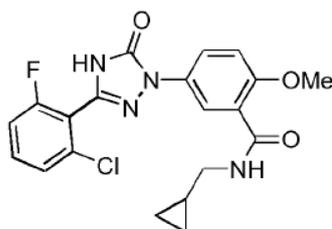
La mezcla de 4-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il] benzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 9, 0.100 g, 0.280 mmol), 1-[2-(trifluorometil) fenil] metanamina (0.075 g, 0.430 mmol), 1,2,4-triazol (0.004 g, 0.05 mmol) y DBU (0.009 g, 0.005 mmol) se calentó a 80–90°C en un tubo sellado durante 15 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl diluido y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.030 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,

DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  4.66–4.68 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 2H), 7.45–7.75 (m, 7H), 8.05 (s, 4H), 9.16 (br s, 1H), 12.73 (br s, 1H); MS (m/z): 489.42 (M–H)<sup>-</sup>

## Ejemplo Comparativo 19

5–[3–(2–Cloro–6–fluorofenil)–5–oxo–4,5–dihidro–1*H*–1,2,4–triazol–1–il]–*N*–(ciclopropilmetil)–2–metoxibenzamida

5

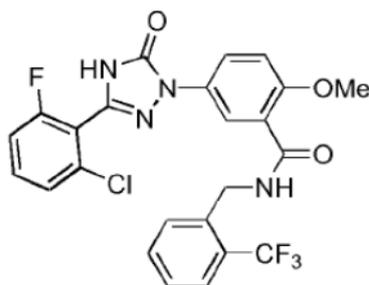


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 mediante el uso de ácido 5–[3–(2–cloro–6–fluorofenil)–5–oxo–4,5–dihidro–1*H*–1,2,4–triazol–1–il]–2–metoxibenzoico (Intermediario 11, 0.100 g, 0.270 mmol), THF (5 mL), di–isopropil etil amina (1.0 mL), TBTU (0.177 g, 0.540 mmol) y 1–ciclopropilmetanamina (0.045 g, 0.410 mmol) para producir 0.035 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.23–0.24 (m, 2H), 0.41–0.44 (m, 2H), 1.03 (m, 1H), 3.17 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.25 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.65–7.70 (m, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 12.57 (s, 1H); MS (m/z): 415.23 (M–H)<sup>-</sup>

10

## Ejemplo Comparativo 20

15 5–[3–(2–Cloro–6–fluorofenil)–5–oxo–4,5–dihidro–1*H*–1,2,4–triazol–1–il]–2–metoxi–*N*–[2–(Trifluorometil)encil]benzamida

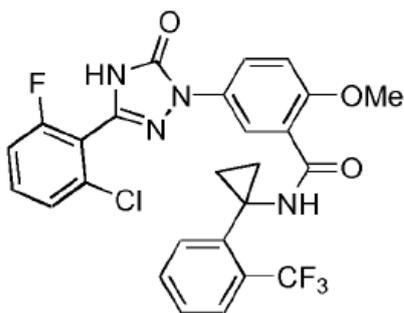


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 mediante el uso de ácido 5–[3–(2–cloro–6–fluorofenil)–5–oxo–4,5–dihidro–1*H*–1,2,4–triazol–1–il]–2–metoxibenzoico (Intermediario 11, 0.100 g, 0.270 mmol), THF (5 mL), di–isopropil etil amina (1.0 mL), TBTU (0.177 g, 0.540 mmol) y 1–[2–(trifluorometil)encil]metanamina (0.072 g, 0.410 mmol) para producir 0.035 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.95 (s, 3H), 4.62–4.71 (br s, 2H), 7.30 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.46–7.52 (m, 2H), 7.56–7.59 (m, 2H), 7.65–7.75 (m, 3H), 8.02 (dd,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 12.58 (s, 1H); MS (m/z): 519.30 (M–H)<sup>-</sup>

20

## Ejemplo Comparativo 21

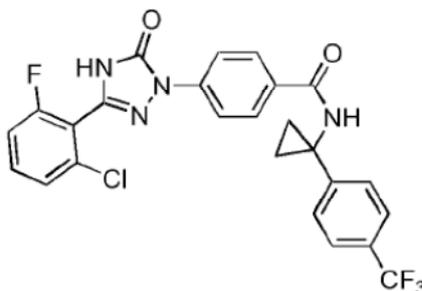
25 5–[3–(2–Cloro–6–fluorofenil)–5–oxo–4,5–dihidro–1*H*–1,2,4–triazol–1–il]–2–metoxi–*N*–{1–[2–(Trifluorometil)encil]ciclopropil} benzamida



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 mediante el uso de ácido 5-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-metoxibenzoico (Intermediario 11, 0.100 g, 0.270 mmol), THF (5 mL), di-isopropil etil amina (1.0 mL), TBTU (0.177 g, 0.540 mmol) y 1-[2-(trifluorometil)fenil]ciclopropanamina (Intermediario 12, 0.066 g, 0.329 mmol) para producir 0.025 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.26–1.28 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 7.24 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.11–7.48 (m, 6H), 7.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 12.56 (br s, 1H); MS (m/z): 545.31 (M-H) $^-$

## Ejemplo Comparativo 22

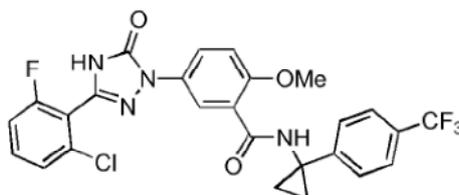
- 10 4-[3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-{1-[4-(Trifluorometil)fenil]ciclopropil} benzamida



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 usando ácido 4-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoico (Intermediario 9, 0.100 g, 0.290 mmol), THF (5 mL), di-isopropil etil amina (2.0 mL), TBTU (0.193 g, 0.590 mmol) y 1-[4-(trifluorometil)fenil] ciclopropilamina (Intermediario 13, 0.073 g, 0.350 mmol) para producir 0.030 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.35 (s, 4H), 7.36 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.46–7.70 (m, 5H), 8.01 (s, 4H), 9.30 (s, 1H), 12–13 (br s, 1H); MS (m/z): 515.23 (M-H) $^-$

## Ejemplo Comparativo 23

- 20 5-[3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-metoxi-N-{1-[4-(Trifluorometil)fenil]ciclopropil} benzamida

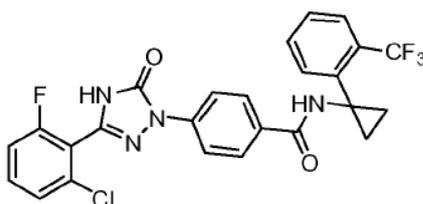


- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 mediante el uso del ácido 5-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-metoxibenzoico (Intermediario 11,

0.100 g, 0.270 mmol), THF (10 mL), di-isopropil etil amina (10.0 mL), TBTU (0.177 g, 0.540 mmol) y 1-[4-(trifluorometil) fenil] ciclopropilamina (Intermediario 13, 0.066 g, 0.320 mmol) para producir 0.025 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.23 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 7.26 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 3H), 7.30–7.48 (m, 4H), 7.99 (d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H); MS (m/z): 547.15 (M $^+$ ).

#### 5 Ejemplo Comparativo 24

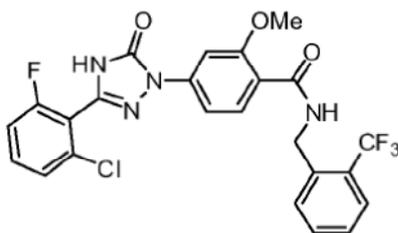
4-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(1-(2-(Trifluorometil)fenil)ciclopropil) benzamida



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 usando ácido 4-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoico (Intermediario 9, 0.100 g, 0.290 mmol), THF (10 mL), di-isopropil etil amina (10.0 mL), TBTU (0.177 g, 0.540 mmol) y 1-[2-(trifluorometil)fenil] ciclopropanamina (Intermediario 12, 0.035 g, 0.350 mmol) para producir 0.020 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.23 (s, 2H), 1.31 (s, 2H), 7.59 (d,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 2H), 7.65–7.68 (m, 4H), 7.82 (d,  $J = 12.0\text{ Hz}$ , 2H), 7.88–8.02 (m, 3H), 8.77 (s, 1H), 12.60 (br s, 1H); MS (m/z): 517.03 (M $^+$ ).

#### Ejemplo Comparativo 25

4-[3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-metoxi-N-[2-(Trifluorometil)encil]benzamida

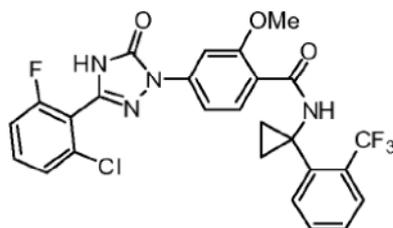


- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 usando ácido 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoico (Intermediario 15, 0.100 g, 0.270 mmol), THF (5 mL), di-isopropil etil amina (1.0 mL), TBTU (0.177 g, 0.540 mmol) y 1-[2-(trifluorometil)fenil]metanamina (0.072 g, 0.410 mmol) para producir 0.025 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.96 (s, 3H), 4.70 (d,  $J = 4.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.45–7.50 (m, 3H), 7.57 (t,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.67 (t,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 2H), 7.71 (d,  $J = 9.3\text{ Hz}$ , 2H), 7.92 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 8.80 (t, 1H), 12.77 (br s, 1H); MS (m/z): 519.43 (M-H) $^-$ .

#### Ejemplo Comparativo 26

4-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-N-(1-(2-(Trifluorometil)fenil)ciclopropil) benzamida

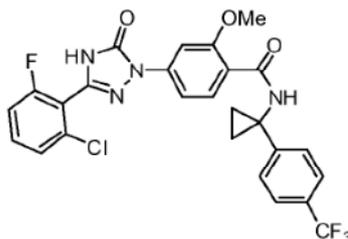
30



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 usando ácido 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoico (Intermediario 15, 0.100 g, 0.270 mmol), THF (5 mL), di-isopropil etil amina (2.0 mL), TBTU (0.177 g, 0.540 mmol) y 1-[2-(trifluorometil)fenil]ciclopropanamina (Intermediario 12, 0.082 g, 0.410 mmol) para producir 0.020 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.27–1.31 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 7.47 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54–7.69 (m, 6H), 7.87 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H); MS (*m/z*): 547.15 (M<sup>+</sup>).

## Ejemplo Comparativo 27

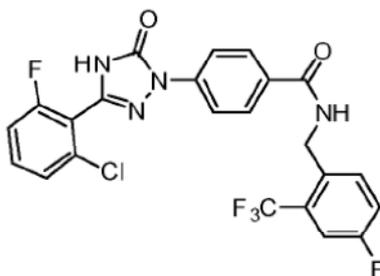
10 4-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-N-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)ciclopropil) benzamida



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 usando ácido 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoico (Intermediario 15, 0.100 g, 0.270 mmol), THF (5 mL), di-isopropil etil amina (2.0 mL), TBTU (0.177 g, 0.540 mmol) y 1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropanamina (Intermediario 13, 0.066 g, 0.320 mmol) para producir 0.020 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.37 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.73 (t, *J* = 12.3 Hz, 3H), 8.85 (s, 1H), 12.50 (br s, 1H); MS (*m/z*): 546.99 (M<sup>+</sup>).

## Ejemplo Comparativo 28

20 4-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(4-fluoro-2-(Trifluorometil)bencil)benzamida



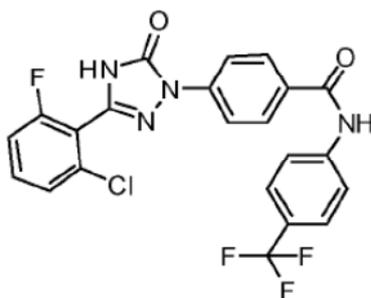
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 usando ácido 4-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoico (Intermediario 9, 0.100 g, 0.30 mmol), THF (5 mL), di-isopropil etil amina (2.0 mL), TBTU (0.177 g, 0.540 mmol) y 4-fluoro-2-trifluorometil bencilamina (0.089 g,

0.600 mmol) para producir 0.025 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  4.63 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.48–7.50 (m, 6H), 8.05 (s, 4H), 9.16 (t, 1H), 12.67 (br, 1H); MS (m/z): 509.05 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo Comparativo 29

4-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(4-(Trifluorometil)fenil)benzamida

5

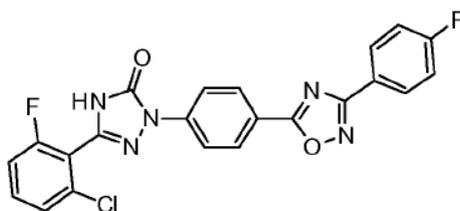


10 A una solución de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida (Intermediario 17, 0.100 g, 0.301 mmol) en tolueno seco (5 mL) se agregó 1-bromo-4-(trifluorometil) benceno (0.101 g, 0.451 mmol), tert-butóxido de sodio (0.058 g, 0.602 mmol), tris(difenilidenoacetona)dipaladio (0) (0.005 g, 0.0006 mmol), 4,5 bis(difenilfosfino) y 9,9-dimetilxanteno (0.005 g, 0.0009 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se sometió a reflujo durante 3–4 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se concentró para producir el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna para producir 0.015 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.40 (br s, 1H), 7.84 (t,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.72–7.75 (m, 3H), 8.02 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.11 (br s, 3H) 10.61 (br s, 1H), 12.70 (br s, 1H). MS (m/z): 475.18 (M-H) $^-$

15

## Ejemplo Comparativo 30

3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-(4-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

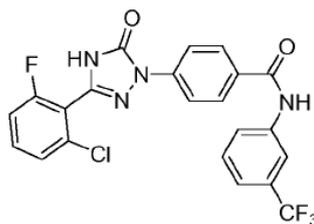


20 A una solución de 4-fluoro-N'-hidroxibencimidamida (Intermediario 18, 0.073 g, 0.47 mmol) en DMF seca (3 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il) benzonitrilo (etapa 4 del Intermediario 17, 0.100 g, 0.31 mmol) y ZnCl $_2$  (0.0087 g, 0.06 mmol). La masa de reacción se calentó a 100°C durante 8–10 h. La masa de reacción se detuvo con agua, se extrajo en DCM y se purificó en columna para producir 0.025 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.02 (br s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.45–7.54 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.09–8.17 (m, 2H), 8.26–8.30 (m, 2H), 12.81 (br s, 1H). MS (m/z): 452.05 [M+H] $^+$ .

25

## Ejemplo Comparativo 31

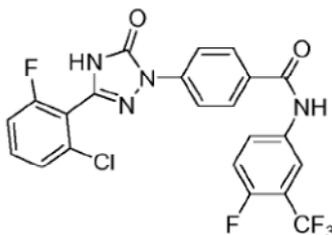
4-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(Trifluorometil)fenil)benzamida



- 5 A una solución de 4-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoato de metilo (etapa 2 de Intermediario 9, 0.100 g, 0.28 mmol) en tolueno seco se agregó 3-trifluorometil anilina (0.070 g, 0.43 mmol) seguido de la adición de trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se acidificó con HCl diluido y se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir el producto crudo, que se purificó en columna para producir 0.040 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.45–7.54 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.72 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.05–8.12 (m, 5H), 8.25 (s, 1H), 10.58 (br s, 1H), 12.77 (br s, 1H); MS (*m/z*): 477.08 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Comparativo 32

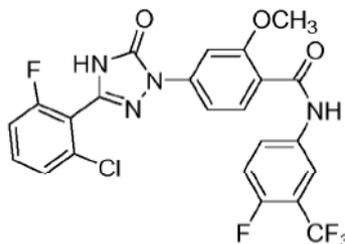
- 10 4-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil)benzamida



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, mediante el uso de 4-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4 triazol-1-il] benzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 9, 0.100 g, 0.28 mmol), 4-fluoro-3-trifluorometil anilina (0.077 g, 0.43 mmol) y trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL) para producir 0.043 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.46–7.59 (m, 3H), 7.69 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.11 (br s, 5H), 8.26 (m, 1H), 10.59 (br s, 1H), 12.72 (br s, 1H); MS (*m/z*): 495.07 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Comparativo 33

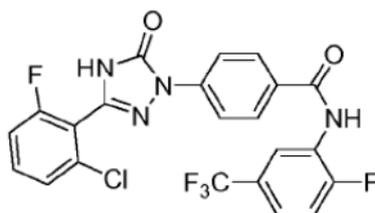
- 20 4-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil)-2-metoxibenzamida



- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4 triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 15, 0.100 g, 0.26 mmol), 4-fluoro-3-trifluorometil anilina (0.070 g, 1.5 mmol), trimetil-aluminio (solución 2M en tolueno ) (0.5 mL) para producir 0.030 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3.94 (s, 3H), 7.50–7.60 (m, 3H), 7.67–7.72 (m, 2H), 7.77–7.82 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 10.38 (br s, 1H), 12.80 (br s, 1H); MS (*m/z*): 525.17 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Comparativo 34

4-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-fluoro-5-(Trifluorometil)fenil)benzamida



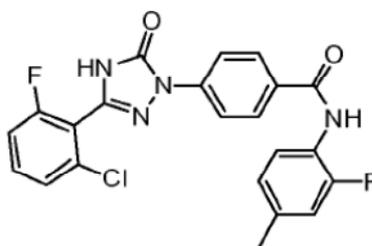
5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, mediante el uso de 4-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 9, 0.100 g, 0.28 mmol), 2-fluoro-5-trifluorometil anilina (0.077 g, 0.43 mmol) y trimetil aluminio (solución 2 M en tolueno) (0.5 mL) para producir 0.050 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.48–7.61 (m, 3H), 7.68–7.73 (m, 2H), 8.08–8.12 (m, 5H), 10.41 (br s, 1H), 12.78 (br s, 1H); MS (m/z): 493.09 [M-H]<sup>-</sup>.

10

## Ejemplo Comparativo 35

4-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-fluoro-4-metilfenil)benzamida

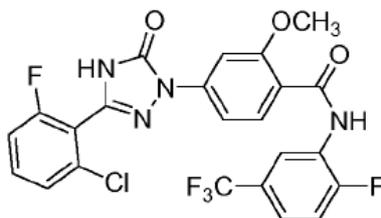


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, mediante el uso de 4-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il] benzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 9, 0.100 g, 0.28 mmol), 2-fluoro-4-metil anilina (0.054 g, 0.43 mmol) y trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL) para producir 0.055 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.30 (s, 3H), 7.00 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*= 11.7 Hz, 1H), 7.39–7.48 (m, 2H), 7.51–7.58 (d, 1H), 7.65–7.72 (m, 1H), 8.07 (br s, 4H), 10.04 (br s, 1H), 12.73 (br s, 1H); MS (m/z): 439.13 [M-H]<sup>-</sup>.

20

## Ejemplo Comparativo 36

4-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-fluoro-5-(Trifluorometil)fenil)-2-metoxibenzamida

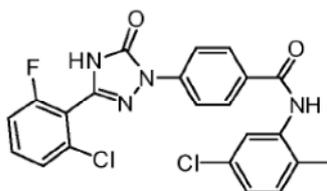


25

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 15, 0.100 g, 0.26 mmol), 2-fluoro-5-trifluorometil anilina (0.070 g, 0.39 mmol) y trimetil aluminio (solución 2M en tolueno (0.5 mL) para producir 0.049 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4.05 (s, 3H), 7.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57–7.70 (m, 3H), 7.72–7.77 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 10.38 (br s, 1H), 12.82 (br s, 1H); MS (*m/z*): 525.15 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Comparativo 37

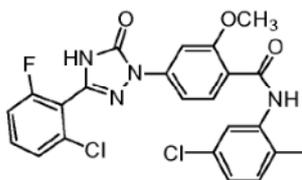
*N*-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, mediante el uso de 4-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il] benzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 9, 0.100 g, 0.28 mmol), 5-cloro-2-metil anilina (0.062 g, 0.43 mmol) y trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL) para producir 0.059 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.23 (s, 3H), 7.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.10 (br s, 4H), 9.98 (br s, 1H), 12.76 (br s, 1H); MS (*m/z*): 457.18 [M]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Comparativo 38

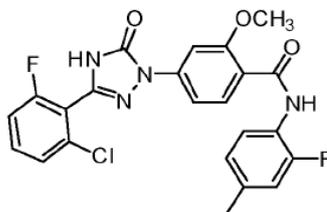
*N*-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzamida



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 15, 0.100 g, 0.26 mmol), 5-cloro-2-metil anilina (0.057 g, 0.39 mmol) y trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL) para producir 0.057 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.32 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.13 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.61–7.75 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.94 (br s, 1H), 12.83 (br s, 1H); MS (*m/z*): 487.11 [M]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Comparativo 39

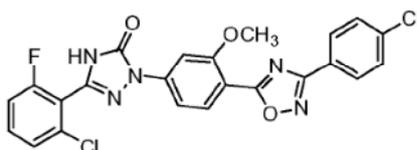
30 4-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-metoxibenzamida



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 15, 0.100 g, 0.26 mmol), 2-fluoro-4-metil anilina (0.050 g, 0.39 mmol) y trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL) para producir 0.047 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.30 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.65–7.75 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.04–8.10 (m, 2H), 10.07 (br s, 1H), 12.65 (br s, 1H); MS (*m/z*): 469.16 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo Comparativo 40

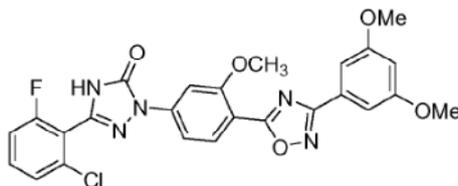
10 3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-(4-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



15 A una solución de 4-cloro-N-hidroxibencimidamida (Intermediario 19, 0.069 g, 0.39 mmol) en tolueno seco se agregó hidruro de sodio (0.016 g, 0.39 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 minutos seguido de la adición de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 15, 0.100 g, 0.26 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5–6 h. La mezcla de reacción se detuvo en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna para producir 0.015 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3.98 (s, 3H), 7.45–7.48 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 12.90 (br s, 1H). MS [M+H]<sup>+</sup>: 499.89.

## Ejemplo Comparativo 41

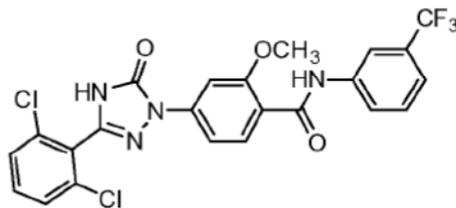
3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-(4-(3-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 40 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 15, 0.100 g, 0.26 mmol), N'-hidroxi-3,5-dimetoxibencimidamida (Intermediario 20, 0.077 g, 0.529 mmol), hidruro de sodio (0.006 g, 0.39 mmol) y THF seco (5.0 mL) a temperatura ambiente, para producir 0.015 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3.84 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 12.61 (br s, 1H); MS (*m/z*): 523.89 [M+]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Comparativo 42

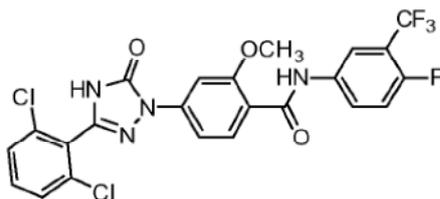
4-(3-(2,6-Diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-N-(3-(Trifluorometil)fenil)benzamida



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 31 mediante el uso de 4-(3-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 21, 0.100 g, 0.25 mmol), 3-(trifluorometil) anilina (0.062 g, 0.38 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL) y tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.035 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3.95 (s, 3H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76–7.68 (m, 5H), 7.82 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.75 (br s, 1H); MS (*m/z*): 524.96[M+H]<sup>+</sup>.

10 Ejemplo Comparativo 43

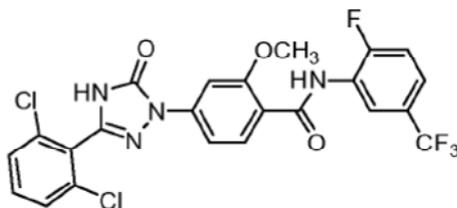
4-(3-(2,6-Diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil)-2-metoxibenzamida



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 31 mediante el uso de 4-(3-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 21, 0.100 g, 0.25 mmol), 4-fluoro-3-(trifluorometil) anilina (0.069 g, 0.38 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL) y tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.050 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4.09 (s, 3H), 7.52 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.88–7.68 (m, 6H), 8.25 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.74 (s, 1H); MS (*m/z*): 540.91[M]<sup>+</sup>.
- 20

Ejemplo Comparativo 44

4-(3-(2,6-Diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-fluoro-5-(Trifluorometil)fenil)-2-metoxibenzamida



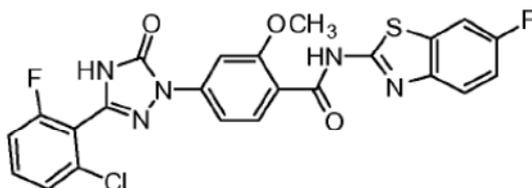
25

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 31 mediante el uso de 4-(3-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 21,

0.100 g, 0.25 mmol), 2-fluoro-5-(trifluorometil) anilina (0.069 g, 0.38 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL) y tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.035 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4.06 (s, 3H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.77–7.68 (m, 5H), 7.84 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H), 12.79 (br s, 1H); MS (m/z): 540.92 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo Comparativo 45

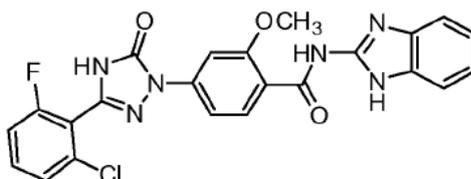
4-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)-2-metoxibenzamida



- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 31 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4 triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 15, 0.100 g, 0.26 mmol), 6-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina (0.067 g, 0.397 mmol), trimetil aluminio (solución 2 M en tolueno) (0.5 mL) y tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.050 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3.99 (s, 3H), 7.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68–7.80 (m, 4H), 7.94 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 11.98 (s, 1H), 12.83 (br s, 1H); MS (m/z): 512.97 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Ejemplo Comparativo 46

*N*-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzamida

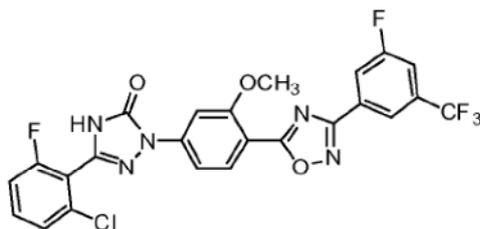


- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 31 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 15, 0.100 g, 0.26 mmol), 1*H*-benzo[d]imidazol-2-amina (0.046 g, 0.34 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL) y tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.040 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4.01 (s, 3H), 7.11 (m, 2H), 7.48–7.76 (m, 6H), 7.81 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 11.16 (br s, 1H), 12.28 (br s, 1H), 12.76 (br s, 1H); MS (m/z): 478.90 [M]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo Comparativo 47

3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-(4-(3-(3-fluoro-5-(Trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metoxifenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona

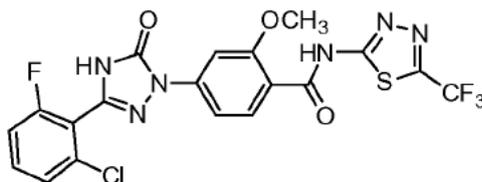
30



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 40 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 15, 0.100 g, 0.26 mmol), 3-fluoro-N'-hidroxi-5-(trifluorometil) bencimidamida (Intermediario 22, 0.088 g, 0.39 mmol), hidruo de sodio (0.017 g, 0.42 mmol) y THF seco (5.0 mL) a temperatura ambiente, para producir 0.010 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.01 (s, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.92 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 12.95 (br s, 1H); MS (m/z): 550.07 [M]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Comparativo 48

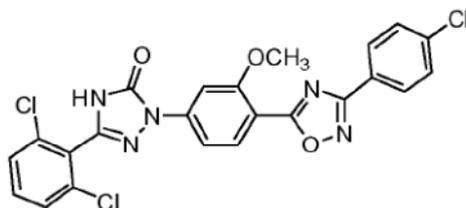
- 10 4-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-N-(5-(Trifluorometil)-1,3,4-thiadiazol-2-il)benzamida



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 31 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 15, 0.100 g, 0.26 mmol), 5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0.059 g, 0.34 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL) y tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.025 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.95 (s, 3H), 7.51 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87-7.76 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 12.86 (br s, 2H); MS (m/z): 514.90 [M]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Comparativo 49

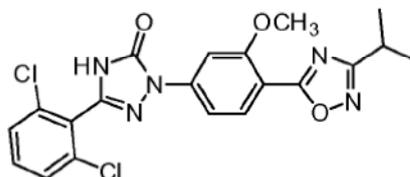
- 20 1-(4-(3-(4-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metoxifenil)-3-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 40 mediante el uso de 4-(3-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 21, 0.100 g, 0.25 mmol), 4-cloro-N'-hidroxibencimidamida (Intermediario 19, 0.064 g, 0.38 mmol), hidruo de sodio (0.020 g, 0.50 mmol) y THF seco (5.0 mL) a temperatura ambiente para producir 0.015 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.00 (s, 3H), 7.66-7.72 (m, 5H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 12.82 (br s, 1H); MS (m/z): 515.84 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Comparativo 50

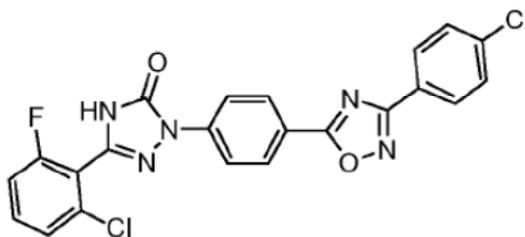
- 30 3-(2,6-Diclorofenil)-1-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 40 mediante el uso de 4-(3-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 21, 0.100 g, 0.25 mmol), N'-hidroxi isobutiramida (0.077 g, 0.529 mmol), hidruro de sodio (0.020 g, 0.50 mmol) y THF seco (5.0 mL) a temperatura ambiente para producir 0.019 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 3.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.65–7.78 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 12.83 (br s, 1H); MS (*m/z*): 447.96 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Comparativo 51

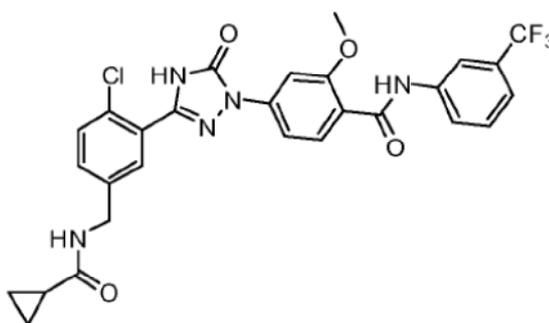
- 10 3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-(4-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 40 mediante el uso de 4-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4 triazol-1-il] benzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 9, 0.100 g, 0.28 mmol), 4-cloro-N'-hidroxibencimidamida (Intermediario 19, 0.073 g, 0.43 mmol), hidruro de sodio (0.018 g, 0.43 mmol) y THF seco (5.0 mL) para producir 0.025 g del producto deseado. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.51 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67–7.73 (m, 3H), 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.24–8.29 (m, 4H), 12.85 (br s, 1H); MS (*m/z*): 467.87 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo Comparativo 52

- 20 4-(3-(2-Cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-N-(3-(Trifluorometil)fenil)benzamida

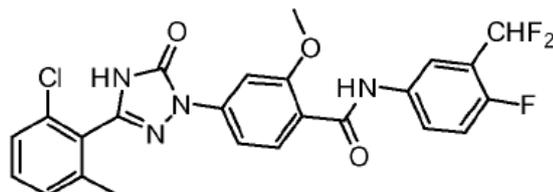


- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para la etapa 2 del Intermediario 30 mediante el uso de 4-(3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-N-(3-

(trifluorometil)fenil) benzamida (Intermediario 26, 0.060 g, 0.11 mmol), cloruro de ciclopropilcarbonilo (0.019 g, 0.17 mmol), DIPEA (1 mL) y THF (5 mL) para producir 0.020 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.06 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.34 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.44–7.84 (m, 8H), 7.95 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 10.43 (m, 1H), 12.05 (m, 1H); MS ( $m/z$ ): 584.35 ( $M+H^+$ ).

#### 5 Ejemplo Comparativo 53

4-(3-(2-Cloro-6-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-2-metoxibenzamida

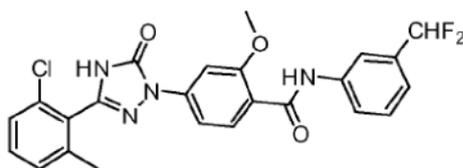


- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 31 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4 triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 27, 0.100 g, 0.268 mmol), 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina (Intermediario 28, 0.065 g, 0.403 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL) y tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.025 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  2.32 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.05–7.41 (m, 3H), 7.50 (s, 2H), 7.68–7.88 (m, 4H), 8.11 (m, 1H), 10.27 (s, 1H), 12.53 (s, 1H); MS ( $m/z$ ): 503.10 ( $M+H^+$ ).

15

#### Ejemplo Comparativo 54

4-(3-(2-Cloro-6-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(difluorometil)fenil)-2-metoxibenzamida



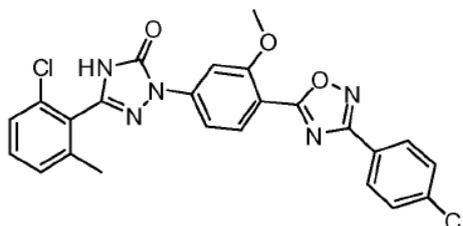
20

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 31 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4 triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 27, 0.100 g, 0.268 mmol), 3-(difluorometil) anilina (Intermediario 29, 0.058 g, 0.40 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL) y tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.035 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  2.33 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.04 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.69 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.77–7.82 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H); MS ( $m/z$ ): 485.06 ( $M+H^+$ ).

25

#### Ejemplo Comparativo 55

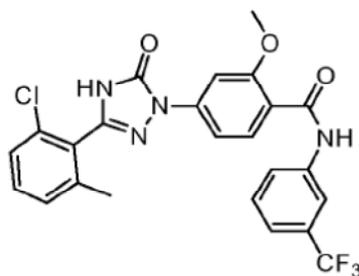
3-(2-Cloro-6-metilfenil)-1-(4-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metoxi fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 40 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 27, 0.100 g, 0.26 mmol), 4-cloro-N'-hidroxibencimidamida (Intermediario 19, 0.069 g, 0.40 mmol), hidruro de sodio (0.022 g, 0.53 mmol) y THF seco (5.0 ml) para producir 0.020 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  2.33 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.83 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.22 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 12.63 (s, 1H); MS (m/z): 495.98 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo Comparativo 56

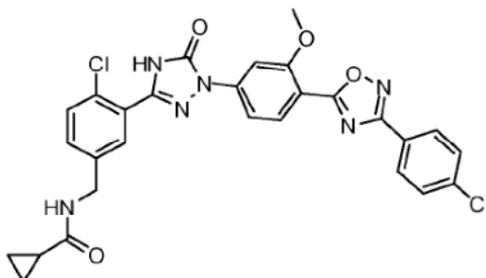
- 10 4-(3-(2-Cloro-6-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-N-(3-(Trifluorometil)fenil)benzamida



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 31 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-metilfenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 27, 0.100 g, 0.268 mmol), 3-(trifluorometil)anilina (0.040 g, 0.403 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL) y tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.030 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  2.33 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.41-7.59 (m, 4H), 7.68 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H); MS (m/z): 503.17 ( $\text{M}^+$ ).

## Ejemplo Comparativo 57

- 20 N-(4-Cloro-3-(1-(4-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)ciclopropanocarboxamida

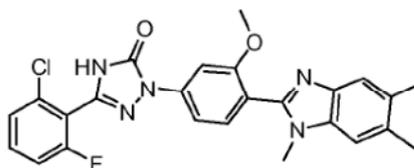


- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 40 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-(ciclopropano carboxamidometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 30, 0.100 g, 0.21 mmol), 4-cloro-N'-hidroxibencimidamida (Intermediario

19, 0.056 g, 0.32 mmol), hidruro de sodio (0.018 g, 0.43 mmol) y THF seco (5.0 mL) para producir 0.020 g del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.21 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.31 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.77 (br s, 1H); MS (m/z): 577.07 (M+H $^+$ ).

#### 5 Ejemplo Comparativo 58

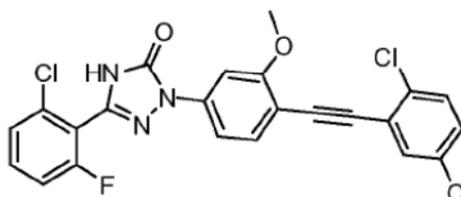
3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-(3-metoxi-4-(1.5,6-trimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 31 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (etapa 2 del Intermediario 15, 0.100 g, 0.26 mmol), N $^1$ ,4,5-trimetilbenceno-1,2-diamina (Intermediario 31, 0.048 g, 0.32 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL), tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.030 g del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  2.33 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47-7.59 (m, 3H), 7.66-7.78 (m, 3H), 12.5 (br s, 1H); MS (m/z): 478.29 (M+H $^+$ ).

#### Ejemplo Comparativo 59

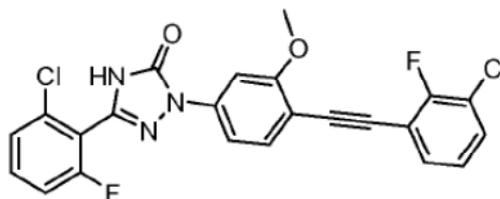
3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-(4-((2,5-diclorofenil)etnil)-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 usando 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(4-yodo-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermediario 32, 0.050 g, 0.11 mmol), 1,4-dicloro-2-etilbenceno (Intermediario 23, 0.029 g, 0.16 mmol), TBAF (0.101 g, 0.33 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.005 g, 0.04 mmol) y DMSO (3.0 mL) a 80°C para producir 0.010 g del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.89 (s, 3H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.59-7.73 (m, 6H), 12.90 (br s, 1H); MS (m/z): 487.95 (M+H $^+$ ).

#### Ejemplo Comparativo 60

1-(4-((3-Cloro-2-fluorofenil)etnil)-3-metoxifenil)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

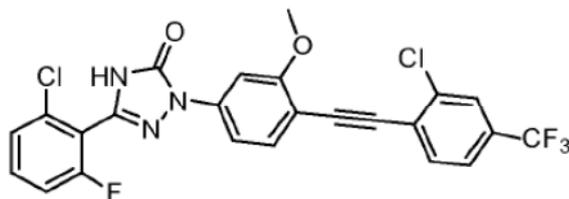


- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 usando 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(4-yodo-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermediario 32, 0.050 g, 0.11 mmol), 1-cloro-

3-etinil-2-fluorobenceno (Intermediario 24, 0.033 g, 0.22 mmol), TBAF (0.080 g, 0.30 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.020 g, 0.022 mmol) y DMSO (3.0 mL) a 80°C para producir 0.015 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.89 (s, 3H), 7.28 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.56–7.70 (m, 7H), 12.79 (m, 1H); MS (m/z): 470.00 (M–H) $^-$

5 Ejemplo Comparativo 61

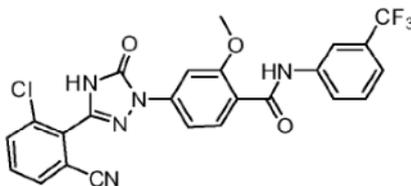
1-(4-((2-Cloro-4-(Trifluorometil)fenil)etinil)-3-metoxifenil)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 usando 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(4-yodo-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermediario 32, 0.050 g, 0.11 mmol), 2-cloro-1-etinil-4-(trifluorometil)benzeno (Intermediario 25, 0.044 g, 0.22 mmol), TBAF (0.080 g, 0.30 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.020 g, 0.022 mmol) y DMSO (3.0 mL) a 80°C para producir 0.012 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.89 (s, 3H), 7.52 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.56–7.75 (m, 6H), 7.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 12.78 (s, 1H); MS (m/z): 522.00 (M+H) $^+$ .

15 Ejemplo Comparativo 62

4-(3-(2-Cloro-6-cianofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-N-(3-(Trifluorometil)fenil)benzamida

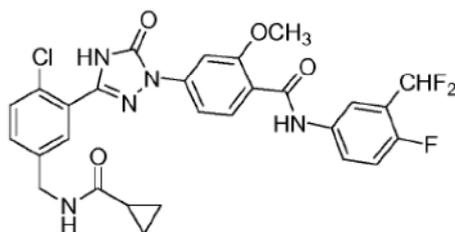


20 A una solución de 4-(3-(2-cloro-6-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida (Intermediario 34, 0.130 g, 0.211 mmol) en DMF (5 mL) se agregó CuCN (0.020 g, 0.232 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4–5 h. La masa de reacción se detuvo con solución acuosa de  $\text{KMnO}_4$  y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.015 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.95 (s, 3H), 7.44 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.59 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.80–7.86 (m, 3H), 7.95 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.06–8.12 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H); MS (m/z): 512.14 (M–H) $^-$

25 Ejemplo 63

4-(3-(2-Cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-2-metoxibenzamida

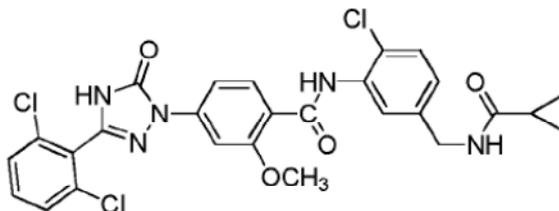
30



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para la Etapa 2 del Intermediario 30, mediante el uso de 4-(3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-2-metoxibenzamida (Intermediario 35, 0.050 g, 0.09 mmol), cloruro de ciclopropilcarbonilo (0.016 g, 0.14 mmol), DIPEA (2.0 mL) y THF (5 mL) para producir 0.015 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.67 (s, 4H), 1.59 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.32 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 7.03–7.33 (m, 1H), 7.35–7.47 (m, 3H), 7.62–7.68 (m, 2H), 7.76–7.84 (m, 2H), 8.09 (m, 2H), 8.70 (m, 1H), 10.28 (s, 1H), 12.69 (brs, 1H); MS (m/z): 586.12 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo Comparativo 64

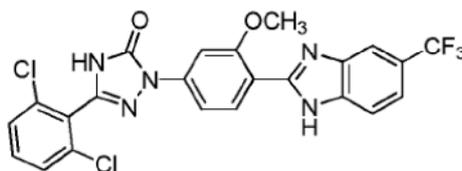
- 10 *N*-(2-Cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)fenil)-4-(3-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzamida



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 31 mediante el uso de 4-(3-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 21, 0.100 g, 0.25 mmol), *N*-(3-amino-4-clorobencil) ciclopropanocarboxamida (Intermediario 36, 0.085 g, 0.38 mmol), trimetil aluminio (solución 2 M en tolueno) (1 mL) y tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.020 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.68 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H), 1.61 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.28 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 7.04 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.71–7.79 (m, 4H), 7.88 (s, 1H), 8.19 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 10.53 (s, 1H), 12.82 (br s, 1H); MS (m/z): 587.96 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo Comparativo 65

3-(2,6-Diclorofenil)-1-(3-metoxi-4-(5-(Trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

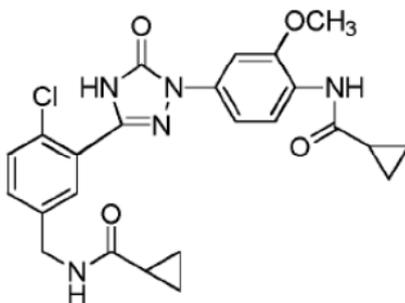


- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 31 mediante el uso de 4-(3-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 21, 0.150 g, 0.30 mmol), 4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (0.081 g, 0.45 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (2 mL), tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.015 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  4.09 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.73–7.85 (m, 5H), 8.02–8.15 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 12.79 (br s, 1H), 13.33 (br s, 1H); MS (m/z): 520.14 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

30

## Ejemplo 66

*N*-(4-Cloro-3-(1-(4-(ciclopropanocarboxamido)-3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)ciclopropanocarboxamida



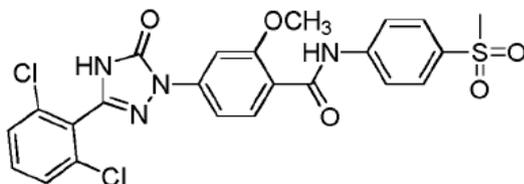
5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como se describe para la Etapa 2 del Intermediario 30 mediante el uso de *N*-(3-(1-(4-amino-3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorobencil)ciclopropanocarboxamida (Intermediario 37, 0.050 g, 0.120 mmol), cloruro de ciclopropilcarbonilo (0.018 g, 0.180 mmol), DIPEA (2.0 mL) y THF (5 mL) para producir 0.015 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.69 (s, 4H), 0.77 (s, 4H), 1.60 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.69 (m, 1H), 9.49 (s, 1H), 12.54 (s, 1H); MS (*m/z*): 482.10 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo Comparativo 67

4-(3-(2,6-Diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-*N*-(4-(metilsulfonil)fenil)benzamida



15

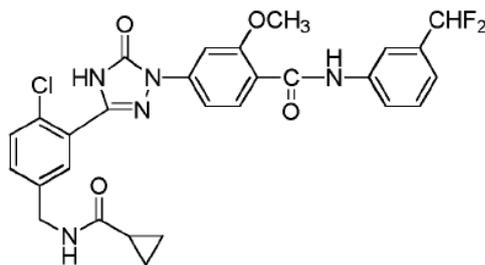
A una solución de 4-(3-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-*N*-(4-(metiltio) fenil) benzamida (Intermediario 38, 0.070 g, 0.13 mmol) en mezcla de acetonitrilo:agua (3 mL: 3 mL) se agregó oxona (0.053 g, 0.34 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.020 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 3.18 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.68-7.76 (m, 7H), 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 10.48 (s, 1H), 12.76 (br s, 1H); MS (*m/z*): 531.14 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 68

4-(3-(2-Cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(3-(difluorometil) fenil)-2-metoxibenzamida

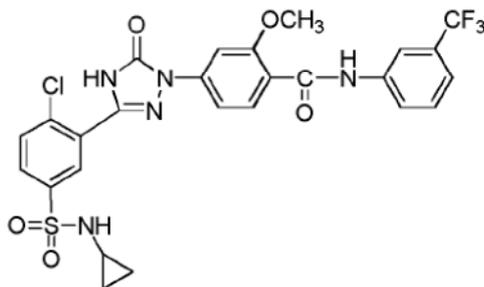
25



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como se describe para la Etapa 2 del Intermediario 30 mediante el uso de 4-(3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-(difluorometil)fenil)-2-metoxibenzamida (Intermediario 39, 0.050 g, 0.10 mmol), cloruro de ciclopropano carbonilo (0.016 g, 0.15 mmol), DIPEA (2.0 mL) y THF (2 mL) para producir 0.015 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 1.60 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41–7.55 (m, 4H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 10.33 (s, 1H); MS (*m/z*): 566.29 (M–H)<sup>–</sup>

## Ejemplo Comparativo 69

- 10 4-(3-(2-Cloro-5-(*N*-ciclopropilsulfamoil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-*N*-(3-(Trifluorometil)fenil)benzamida

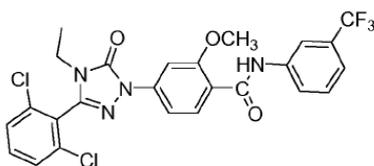


- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 31 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-5-(*N*-ciclopropilsulfamoil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 40, 0.040 g, 0.08 mmol), 3-(trifluorometil) anilina (0.020 g, 0.12 mmol), trimetil aluminio (solución 2 M en tolueno) (1 mL) y tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.015 g de producto crudo, que se purificó mediante lavado con metanol: DCM: DEE para producir 0.015 g de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.42 (s, 2H), 0.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80–7.84 (m, 2H), 7.96 (s, 3H), 8.18 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 12.88 (br s, 1H); MS (*m/z*): 606.13(M–H)<sup>–</sup>

## Ejemplo Comparativo 70

4-(3-(2,6-Diclorofenil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-*N*-(3-(Trifluorometil)fenil)benzamida

25

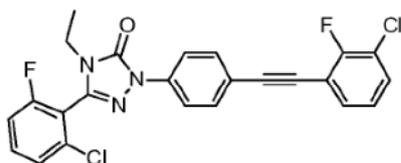


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 31 mediante el uso de 4-(3-(2,6-diclorofenil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

(Intermediario 41, 0.040 g, 0.09 mmol), 3-(trifluorometil)anilina (0.010 g, 0.6 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (1 mL) y tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.015 g de producto crudo que se purificó por cromatografía de columna en alúmina básica eluyendo con 0.2% de metanol:DCM, para producir 0.015 g de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.14 (t, 3H), 3.55–3.57 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.69–7.81 (m, 6H), 7.94 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.38 (s, 1H); MS (m/z): 551.11 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo Comparativo 71

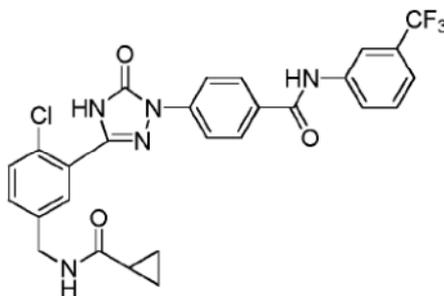
1-(4-((3-Cloro-2-fluorofenil)etil)fenil)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona



10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Intermediario 41 mediante el uso de 1-(4-((3-cloro-2-fluorofenil)etil)fenil)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (Ejemplo 12, 0.070 g, 0.15 mmol), DMF seca (3 mL), NaH (0.010 g, 0.23 mmol) y bromuro de etilo (0.026 g, 0.23 mmol) para producir 0.030 g del producto crudo que se purificó por cromatografía de columna en alúmina básica eluyendo con 0.2% de metanol: DCM para producir 0.030 g de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.09 (t, 3H), 3.56 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.52–7.84 (m, 7H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); MS (m/z): 470.06 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 72

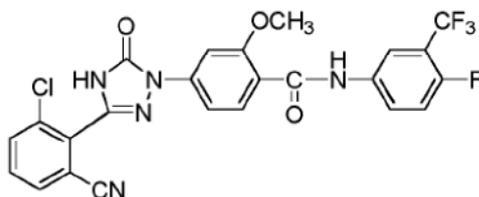
4-(3-(2-Cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(3-(Trifluorometil)fenil)benzamida



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 31 mediante el uso de 4-(3-(2-cloro-5-(ciclopropano carboxamidometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoato de metilo (intermediario 42, 0.100 g, 0.24 mmol), 3-(trifluorometil) anilina (0.050 g, 0.36 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (1 mL) y tolueno seco (8.0 mL). La masa de reacción se detuvo en agua, se extrajo con DCM y la capa orgánica se concentró para producir 0.010 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.70 (s, 4H), 1.62 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.44–7.67 (m, 4H), 8.10–8.26 (m, 6H), 8.68 (m, 1H), 10.53 (s, 1H), 12.68 (br s, 1H); MS (m/z): 554.30 (M-H)<sup>-</sup>.

## Ejemplo Comparativo 73

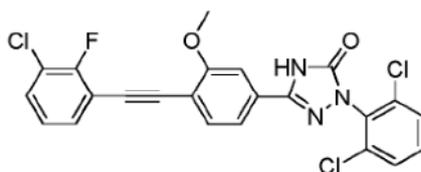
30 4-(3-(2-Cloro-6-cianofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil)-2-metoxibenzamida



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 62 usando 4-(3-(2-cloro-6-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-metoxibenzamida (Intermediario 43, 0.130 g, 0.21 mmol), DMF (4 mL) y CuCN (0.020 g, 0.23 mmol) para producir 0.030 g de producto crudo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna en alúmina básica eluyendo con 50% de metanol:DCM y unas cuantas gotas de amoniaco al 10%, para producir 0.030 g de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 3.94 (s, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (m, 3H), 8.05–8.12 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 13.01 (br s, 1H); MS (*m/z*): 532.12 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo Comparativo 74

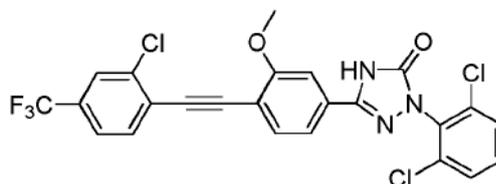
- 10 3-(4-((3-Cloro-2-fluorofenil)etnil)-3-metoxifenil)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



- 15 A una solución de 1-(2,6-diclorofenil)-3-(4-yodo-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermediario 45, 0.070 g, 0.15 mmol) en DMSO (3.0 mL) se agregó 1-cloro-3-etnil-2-fluorobenceno (Intermediario 24, 0.035 g, 0.22 mmol), TBAF (0.080 g, 0.30 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.020 g, 0.022 mmol). La masa de reacción se agitó a 80°C durante 5–6 h. La masa de reacción se detuvo en agua y se extrajo con DCM y se concentró. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con 2.0% EA:DCM para producir 0.020 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 3.92 (s, 3H), 7.29 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48–7.72 (m, 8H), 12–13 (br s, 1H); MS (*m/z*): 488.00 (M<sup>+</sup>).

## Ejemplo Comparativo 75

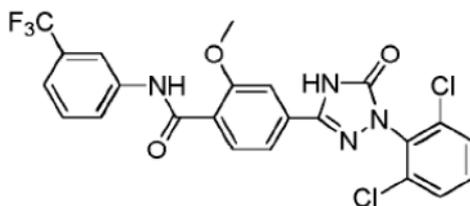
- 20 3-(4-((2-Cloro-4-(Trifluorometil)fenil)etnil)-3-metoxifenil)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando 1-(2,6-diclorofenil)-3-(4-yodo-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermediario 45, 0.070 g, 0.15 mmol), 2-cloro-1-etnil-4-(trifluorometil)benceno (Intermediario 25, 0.046 g, 0.22 mmol), TBAF (0.080 g, 0.30 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.020 g, 0.022 mmol) y DMSO (3.0 mL) a 80°C para producir 0.020 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 3.95 (s, 3H), 7.50–7.53 (m, 2H), 7.56–7.79 (m, 5H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 12.04 (s, 1H); MS (*m/z*): 538.07 (M<sup>+</sup>).

## Ejemplo Comparativo 76

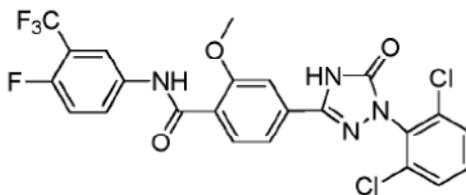
- 30 4-(1-(2,6-Diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxi-N-(3-(Trifluorometil)fenil)benzamida



5 A una solución de 4-(1-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 46, 0.070 g, 0.17 mmol) en tolueno seco se agregó 3-(trifluorometil)anilina (0.043 g, 0.17 mmol) seguido de la adición de trimetil aluminio (solución 2M en tolueno) (0.5 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se detuvo con agua. Se añadieron unas cuantas gotas de HCl diluido y la mezcla de reacción se extrajo con DCM y se concentró. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna para producir 0.050 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 3.95 (s, 3H), 7.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.54–7.65 (m, 4H), 7.72–7.76 (m, 3H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 12.85 (s, 1H); MS (*m/z*): 523.04 (*M*<sup>+</sup>).

#### Ejemplo Comparativo 77

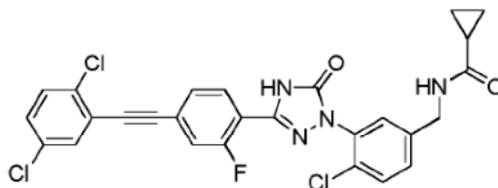
4-(1-(2,6-Diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil)-2-metoxibenzamida



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para la Etapa 6 del Intermediario 26 mediante el uso de 4-(1-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediario 46, 0.070 g, 0.17 mmol), 4-fluoro-3-(trifluorometil) anilina (0.048 g, 0.26 mmol), trimetil aluminio (solución 2M en tolueno ) (0.5 mL) y tolueno seco (5.0 mL) para producir 0.040 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 3.95 (s, 3H), 7.49–7.64 (m, 4H), 7.72–7.76 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 12.86 (s, 1H); MS (*m/z*): 541.05 (*M*<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 78

N-(4-Cloro-3-(3-(4-((2,5-diclorofenil)etnil)-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)encil)ciclopropanocarboxamida

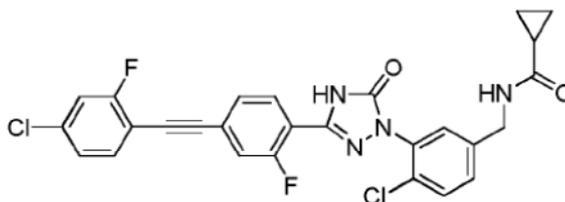


30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 mediante el uso de N-(4-cloro-3-(3-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)encil)ciclopropanocarboxamida (Intermediario 48, 0.060 g, 0.10 mmol), 1,4-dicloro-2-etnilbenceno (Intermediario 23, 0.026 g, 0.15 mmol), TBAF (0.064 g, 0.20 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.064 g, 0.20 mmol) y DMSO (3.0 mL) a 80°C para producir 0.020 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.68 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.7

Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.57–7.69 (m, 5H), 7.86–7.94 (m, 2H), 8.68 (m, 1H), 12.45 (br s, 1H); MS ( $m/z$ ): 557.05 ( $M+H^+$ ).

## Ejemplo 79

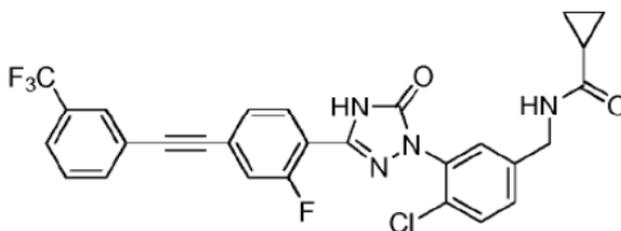
- 5 *N*-(4-Cloro-3-(3-(4-((4-cloro-2-fluorofenil)etinil)-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanocarboxamida



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo-3 usando *N*-(4-cloro-3-(3-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanocarboxamida (Intermediario 48, 0.050 g, 0.097 mmol), 4-cloro-1-etinil-2-fluorobenceno (Intermediario 49, 0.022 g, 0.14 mmol), TBAF (0.061 g, 0.19 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (catalítico) y DMSO (1.0 mL) a 80°C para producir 0.025 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.65–0.68 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.32 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.33–7.52 (m, 3H), 7.55–7.74 (m, 5H), 7.90 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 12.0 (br s, 1H); MS ( $m/z$ ): 539.0 ( $M^+$ ).

## Ejemplo 80

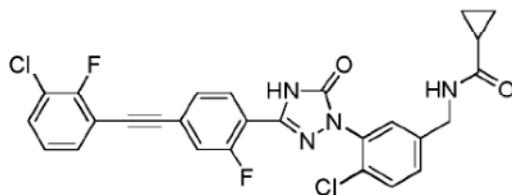
- 15 *N*-(4-Cloro-3-(3-(2-fluoro-4-((3-(Trifluorometil)fenil)etinil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanocarboxamida



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 mediante el uso de *N*-(4-cloro-3-(3-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanocarboxamida (Intermediario 48, 0.050 g, 0.097 mmol), 1-etinil-3-(trifluorometil) benceno (Intermediario 50, 0.025 g, 0.14 mmol), TBAF (0.061 g, 0.19 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (catalítico) y DMSO (1.0 mL) a 80°C para producir 0.020 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.65–0.70 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.28–7.41 (m, 2H), 7.51–7.61 (m, 4H), 7.67–7.97 (m, 4H), 8.68 (m, 1H), 12.0 (br s, 1H); MS ( $m/z$ ): 555.05 ( $M+H^+$ ).
- 25

## Ejemplo 81

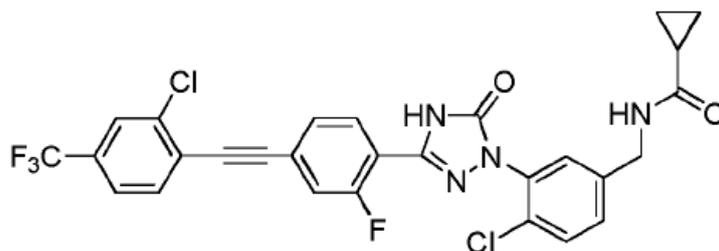
- N*-(4-Cloro-3-(3-(4-((3-cloro-2-fluorofenil)etinil)-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanocarboxamida



- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando N-(4-cloro-3-(3-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)encil)ciclopropanocarboxamida (Intermediario 48, 0.050 g, 0.097 mmol), 1-cloro-3-etinil-2-fluorobenceno (Intermediario 24, 0.022 g, 0.14 mmol), TBAF (0.061 g, 0.19 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (catalítico) y DMSO (1.0 mL) a 80°C para producir 0.030 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.69 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.30–7.41 (m, 3H), 7.48–7.74 (m, 5H), 7.87–7.93 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 12.40–12.58 (br s, 1H); MS (*m/z*): 539.36 (*M*<sup>+</sup>).

## Ejemplo 82

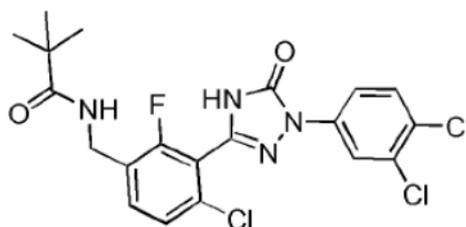
- 10 *N*-(4-Cloro-3-(3-(4-((2-cloro-4-(Trifluorometil)fenil)etinil)-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)encil)ciclopropanocarboxamida



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 mediante el uso de N-(4-cloro-3-(3-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)encil)ciclopropano carboxamida (Intermediario 48, 0.060 g, 0.117 mmol), 2-cloro-1-etinil-4-(trifluorometil) benceno (Intermediario 25, 0.037 g, 0.175 mmol), TBAF (0.073 g, 0.234 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (catalítico) y DMSO (1.0 mL) a 80°C para producir 0.030 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.66–0.69 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.62–7.64 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92–7.97 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 12.00 (br s, 1H); MS (*m/z*): 589.14 (*M*<sup>+</sup>).

## Ejemplo 83

*N*-(4-Cloro-3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)pivalamida

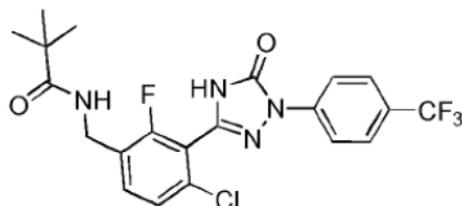


- 25 A una solución de 2-(3,4-diclorofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 52, 0.060 g, 0.21 mmol) en DCM (10 mL) se agregó solución de 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)benzoi isocianato (Intermediario 51, 0.101 g, 0.32 mmol) en DCM y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, seguido por adición de TFA (3 mL) y se agitó adicionalmente durante 20 h a temperatura ambiente. La masa de reacción se detuvo en agua, se extrajo con DCM y se concentró para producir el producto crudo que se purificó por cromatografía de

columna eluyendo con MeOH:DCM para producir 0.007 g de producto puro.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (s, 9H), 4.44 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 6.20 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.41–7.49 (m, 2H), 7.91 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H); MS (m/z): 471.26 ( $\text{M}^+$ ).

## Ejemplo 84

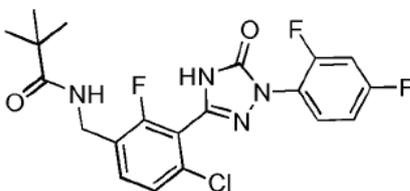
- 5 *N*-(4-Cloro-2-fluoro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida



- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(4-(trifluorometil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 53, 0.060 g, 0.21 mmol), 6-cloro-2-fluoro 3-(pivalamidometil)benzoil isocianato (Intermediario 51, 0.101 g, 0.32 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.025 g de producto puro.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.19 (s, 9H), 4.40 (m, 2H), 6.22 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.12 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H); MS (m/z): 471.18 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo 85

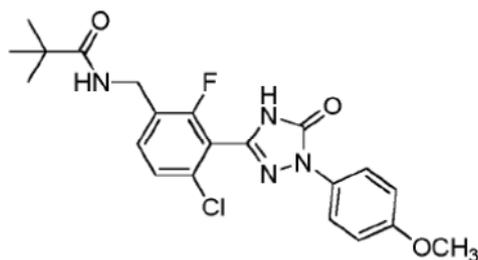
- 15 *N*-(4-Cloro-3-(1-(2,4-difluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)pivalamida



- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(2,4-difluorofenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 54, 0.060 g, 0.21 mmol), 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)benzoil isocianato (Intermediario 51, 0.101 g, 0.32 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.018 g de producto puro.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.16 (s, 9H), 4.38 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 6.25 (m, 1H), 6.79–6.82 (m, 1H), 6.90–6.96 (m, 2H), 7.20–7.32 (m, 2H), 7.50–7.53 (m, 1H); MS (m/z): 437.26 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ).

## Ejemplo 86

- N*-(4-Cloro-2-fluoro-3-(1-(4-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida

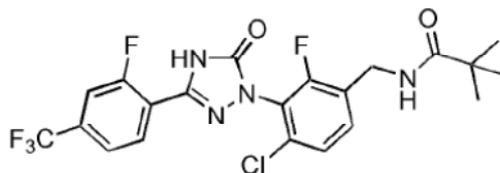


25

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(4-metoxifenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 55, 0.060 g, 0.21 mmol), 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)benzoil isocianato (Intermediario 51, 0.101 g, 0.32 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.018 g de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.20 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 4.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 11.01 (br s, 1H); MS (*m/z*): 433.20 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 87

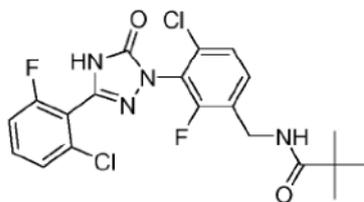
10 *N*-(4-Cloro-2-fluoro-3-(3-(2-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)encil)pivalamida



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 57, 0.050 g, 0.13 mmol), 2-fluoro-4-(trifluorometil) benzoil isocianato (Intermediario 56, 0.10 g, 0.26 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.030 g de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.20 (s, 9H), 4.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.13 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41–7.51 (m, 3H), 8.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H); MS (*m/z*): 489.20 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 88

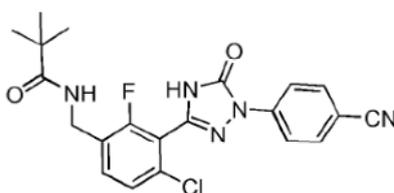
*N*-(4-Cloro-3-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-fluorobencil)pivalamida



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 57, 0.050 g, 0.13 mmol), 2-cloro-6-fluorobenzoyl isocianato (Intermediario 8, 0.060 g, 0.26 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.025 g de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19 (s, 9H), 4.48 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.40–7.45 (m, 2H), 10.66 (br s, 1H); MS (*m/z*): 455.21 (M<sup>+</sup>).

## Ejemplo 89

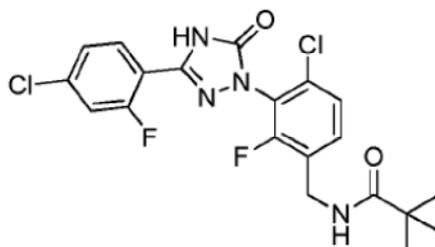
*N*-(4-cloro-3-(1-(4-cianofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)pivalamida



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(4-cianofenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (etapa 2 del Intermediario 17, 0.060 g, 0.25 mmol), 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)benzoilisocianato (Intermediario 51, 0.160 g, 0.51 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.020 g de producto puro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (s, 9H), 4.45 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 6.19 (m, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 10.72 (br s, 1H); MS (m/z): 426.27 ( $\text{M}^-$ ).

## Ejemplo 90

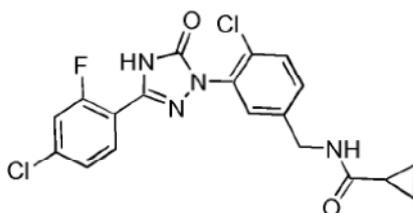
*N*-(4-Cloro-3-(3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-fluorobencil)pivalamida



10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)fenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 57, 0.050 g, 0.13 mmol), 4-cloro-2-fluorobenzoil isocianato (Intermediario 58, 0.060 g, 0.26 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.025 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (s, 9H), 4.50 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.07 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.93 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H); MS (m/z): 455.08 ( $\text{M}^+$ ).

## Ejemplo 91

*N*-(4-Cloro-3-(3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanocarboxamida

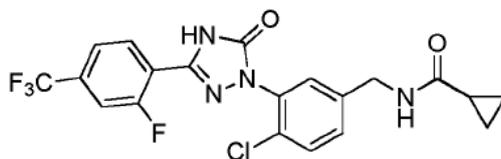


20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(2-cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (etapa 7 del Intermediario 48, 0.060 g, 0.17 mmol), 4-cloro-2-fluorobenzoil isocianato (Intermediario 58, 0.035 g, 0.71 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.040 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.67-0.69 (m, 4H), 1.59-1.60 (m, 1H), 4.31 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 7.36 (dd,  $J = 6.24$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.83 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.64 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 12.51 (br s, 1H); MS (m/z): 421.08 ( $\text{M}^+$ ).

## Ejemplo 92

*N*-(4-Cloro-3-(3-(2-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanocarboxamida

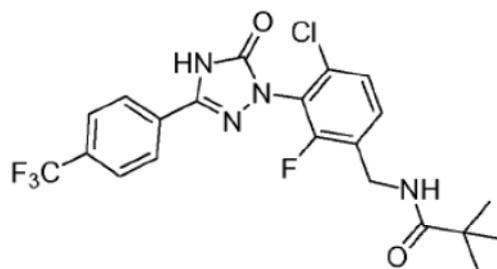
30



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(2-cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (etapa 7 del Intermediario 48, 0.060 g, 0.17 mmol), 2-fluoro-4-(trifluorometil) benzoil isocianato (Intermediario 56, 0.035 g, 0.82 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.045 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.67 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.3 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 10.56 Hz, 1H), 8.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.65 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 12.6 (br s, 1H); MS (*m/z*): 454.98 (*M*<sup>+</sup>).

Ejemplo 93

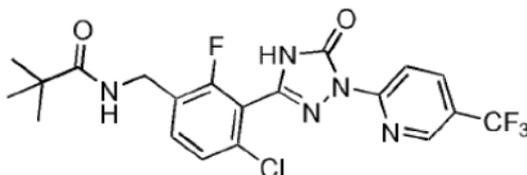
- 10 *N*-(4-Cloro-2-fluoro-3-(5-oxo-3-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)encil)pivalamida



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)fenil) hidrazinacarboxilato (Intermediario 57, 0.050 g, 0.13 mmol), 4-(trifluorometil) benzoil isocianato (Intermediario 59, 0.060 g, 0.26 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.045 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.12 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.0 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.17 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 12.9 (br s, 1H); MS (*m/z*): 471.10 (*M*+*H*<sup>+</sup>).

Ejemplo 94

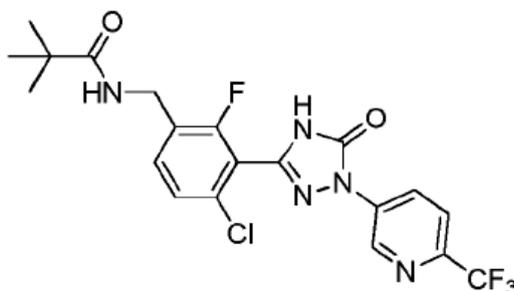
- 20 *N*-(4-Cloro-2-fluoro-3-(5-oxo-1-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida



- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(5-(trifluorometil) piridin-2-il) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 60, 0.050 g, 0.18 mmol), 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil) benzoil isocianato de bencilo (Intermediario 51, 0.120 g, 0.36 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.012 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.11 (br s, 1H), 7.46 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (*m/z*): 472.24 (*M*+*H*<sup>+</sup>).

- 30 Ejemplo 95

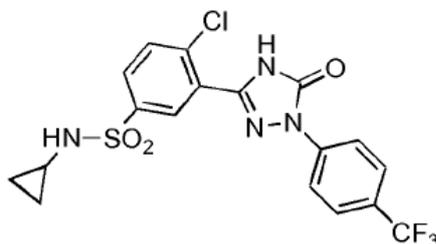
*N*-(4-Cloro-2-fluoro-3-(5-oxo-1-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(6-(trifluorometil) piridin-3-il) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 61, 0.050 g, 0.18 mmol), 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)benzoil isocianato (Intermediario 51, 0.120 g, 0.36 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.013 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.11 (br s, 1H), 7.46 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.56 (dd, *J* = 6.4 Hz, 1H), 9.30 (m, 1H); MS (*m/z*): 472.26 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo Comparativo 96

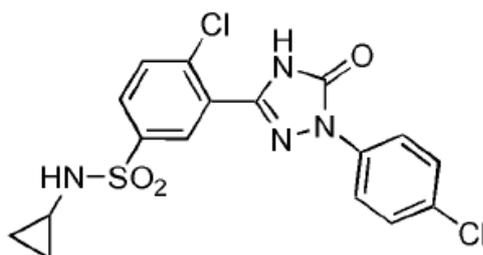
4-Cloro-*N*-ciclopropil-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencenosulfonamida



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(4-(trifluorometil) fenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 53, 0.050 g, 0.18 mmol), 2-cloro-5-(*N*-ciclopropilsulfamoil)benzoil isocianato (etapa 4 del Intermediario 40, 0.108 g, 0.36 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.050 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.40-0.42 (m, 2H), 0.50-0.54 (m, 2H), 2.17-2.21 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.15-8.21 (m, 4H), 12.84 (s, 1H); MS (*m/z*): 457.15 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo Comparativo 97

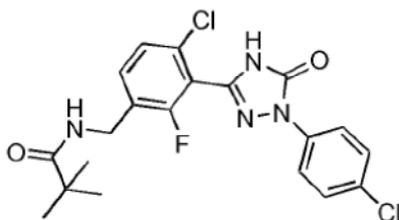
4-Cloro-3-(1-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-*N*-ciclopropilbencenosulfonamida



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(4-clorofenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 62, 0.050 g, 0.20 mmol), 2-cloro-5-(N-ciclopropilo sulfamoil) benzoil isocianato (etapa 4 del Intermediario 40, 0.123 g, 0.41 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.025 g de producto puro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.39–0.41 (m, 2H), 0.49–0.52 (m, 2H), 2.17–2.20 (m, 1H), 7.52–7.55 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.91–8.00 (m, 5H), 8.14 (m, 1H), 12.60 (br s, 1H); MS (m/z): 425.10 ( $\text{M}^+$ ).

## Ejemplo 98

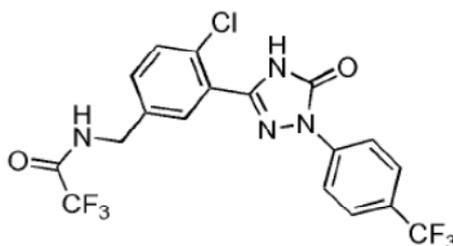
*N*-(4-Cloro-3-(1-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)pivalamida



10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(4-clorofenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 62, 0.050 g, 0.20 mmol), 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)benzoil isocianato (Intermediario 51, 0.130 g, 0.41 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.040 g de producto puro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.12 (s, 9H), 4.30 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.24–7.47 (m, 2H), 7.52 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.94 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 8.16 (m, 1H), 12.10 (br s, 1H); MS (m/z): 437.16 ( $\text{M}^+$ ).

## Ejemplo 99

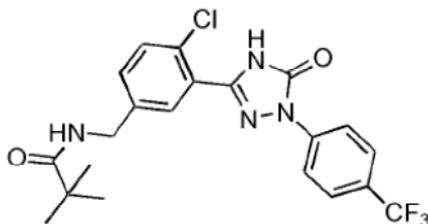
*N*-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(4-(trifluorometil) fenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 53, 1.00 g, 3.63 mmol), 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)benzoil isocianato (etapa 3 del Intermediario 26, 1.30 g, 4.03 mmol), DCM (20 mL) y TFA (5.0 mL) para producir 0.700 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  4.44–4.46 (d,  $J$  = 6 Hz, 2H), 7.48–7.50 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.65–7.68 (m, 2H), 7.84–7.86 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 8.17–8.19 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 10.05 (br s, 1H), 12.69 (br s, 1H); MS (m/z): 463.17 ( $\text{M-H}^-$ ).

## Ejemplo 100

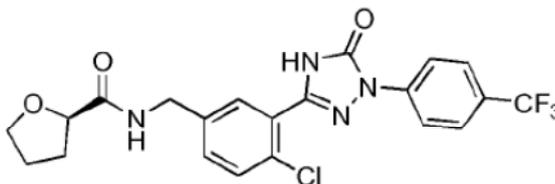
*N*-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida



5 A una solución de 3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermediario 63, 0.070 g, 0.189 mmol) en THF seco (5 mL) se agregó DIPEA (3 mL) y se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y cloruro de pivaloilo (0.025 g, 0.283 mmol) se agregó y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La masa de reacción se detuvo en agua, se extrajo con DCM: MeOH y se concentró para producir el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con MeOH: DCM para producir 0.030 g del producto del título deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.12 (s, 9H), 4.28–4.30 (d, *J* = 6 Hz, 2 H), 7.39–7.42 (d, *J* = 8. Hz, 1H), 7.59–7.61 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.84–7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.14–8.19 (m, 3H), 12.59 (br s, 1H); MS (*m/z*): 451.29 (M-H<sup>-</sup>).

#### 10 Ejemplo 101

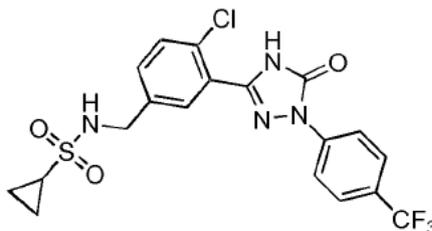
(*R*)-*N*-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)tetrahydrofuran-2-carboxamida



15 A una solución de 3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermediario 63, 0.070 g, 0.189 mmol) en THF seco:DMF (4: 1 mL) se agregó TBTU (0.182g, 0.567 mmol) y TEA (3 mL) y se agitó durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se agregó ácido (*R*)-(+)-tetrahydro-2-furoico (0.032 g, 0.283 mmol) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La masa de reacción se detuvo en agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró para producir el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna eluyendo con MeOH: DCM para producir 0.025 g del producto del título deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.23 (s, 2H), 1.74–1.92 (m, 3H), 2.09–2.24, (m, 1H), 3.75–3.80 (m, 1H), 3.89–3.94 (m, 1H), 4.26–4.37 (m, 3H), 7.43–7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61–7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.85–7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.19–8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.50–8.53 (m, 1H), 12.71 (br s, 1H); MS (*m/z*): 465.55 (M-H<sup>-</sup>).

#### Ejemplo 102

25 *N*-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)ciclopropanosulfonamida

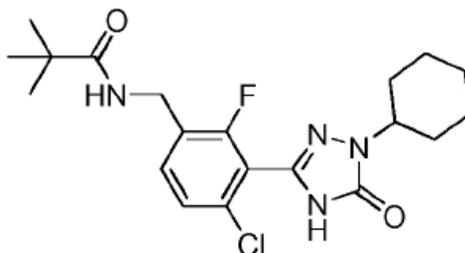


30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 100 mediante el uso de 3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-1,2,4-triazol -5 (4H)-ona (Intermediario 63, 0.070 g, 0.189 mmol), cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.2 mL), DIPEA (3 mL) y THF seco (5 mL) para producir 0.029 g de

producto puro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.86–0.92 (m, 4H), 1.14–1.24 (m, 1H), 4.26–4.28 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.57–7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.63–7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.58–7.81 (m, 1H), 7.86–7.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.19–8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 12.89 (br s, 1H); MS (m/z): 471.30 (M-H<sup>-</sup>).

## Ejemplo Comparativo 103

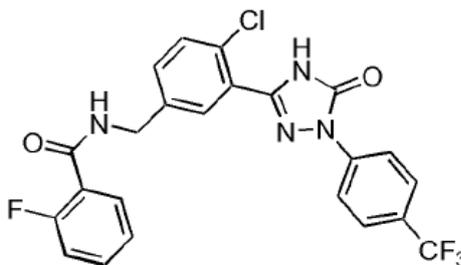
- 5 *N*-(4-Cloro-3-(1-ciclohexil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)pivalamida



- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito para el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(ciclohexil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 64, 0.050 g, 0.23 mmol), 6-cloro-2-fluoro-3-(pivalamidometil)benzoil isocianato (Intermediario 51, 0.225 g, 0.70 mmol), DCM (10 mL) y TFA (3 mL) para producir 0.015 g de producto puro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.13 (s, 9H), 1.22–1.23 (m, 2H), 1.30–1.37 (m, 2H), 1.62–1.64 (m, 2H), 1.78–1.81 (m, 4H), 3.90–3.92 (m, 1H), 4.27–4.28 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 7.37–7.41 (t, 1H), 7.46–7.48 (d, 1H), 8.17 (br s, 1H); MS (m/z): 409.36 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 104

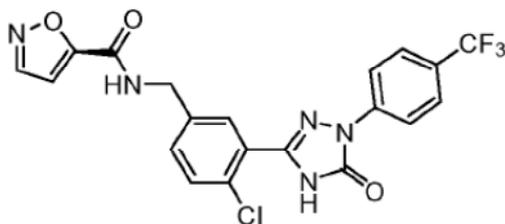
- 15 *N*-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2-fluorobenzamida



- 20 A una solución de 3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (Intermediario 63, 0.060 g, 0.162 mmol) en THF seco (5 mL) se agregó DIPEA (3 mL) y se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó cloruro de 2-fluorobenzoilo (0.038 g, 0.243 mmol) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La masa de reacción se detuvo en agua, se extrajo con DCM: MeOH y se concentró para producir el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna eluyendo con MeOH: DCM, para producir 0.030 g de producto puro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  4.50–4.52 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.25–7.33 (m, 2H), 7.52–7.55 (m, 2H), 7.63–7.65 (m, 2H), 7.72–7.86 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.83–7.86 (d,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 8.17–8.20 (d,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 8.95–8.99 (t, 1H), 12.69 (br s, 1H); MS (m/z): 491.17 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 105

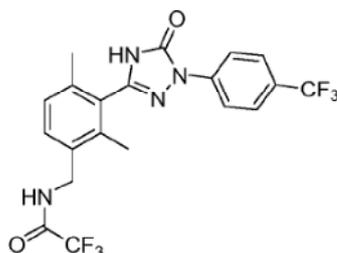
*N*-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)isoxazol-5-carboxamida



5 A una solución de 3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermediario 63, 0.060 g, 0.162 mmol) en THF seco (5 mL) se agregó DIPEA (3 mL) y se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó cloruro de isoxazol-5-carbonilo (0.032 g, 0.243 mmol) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La masa de reacción se detuvo en agua, se extrajo con DCM: MeOH y se concentró para producir el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna eluyendo con MeOH: DCM, para producir 0.030 g de producto puro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 4.50–4.52 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7.09–7.10 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.43–7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50–7.53 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.59–7.64 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 7.82–7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.17–8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.74–8.75 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 9.58–9.61 (t, 1H), 12.61–12.74 (br s, 1H); MS (m/z): 464.11 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 106

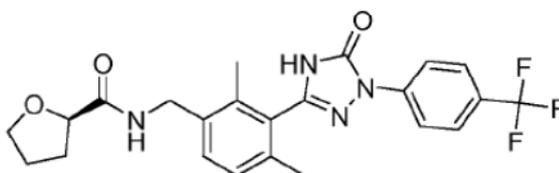
*N*-(3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(4-(trifluorometil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert butilo (Intermediario 53, 1.00 g, 3.63 mmol), 3-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2,6-dimetilbenzoil isocianato (Intermediario 65, 1.00 g, 3.33 mmol), DCM (20 mL), ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.700 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 2.20 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.40 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 9.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 12.32 (br s, 1H); MS (m/z): 457.26 (M-H)<sup>-</sup>.

## Ejemplo 107

(*R*)-*N*-(2,4-Dimetil-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)tetrahydrofuran-2-carboxamida

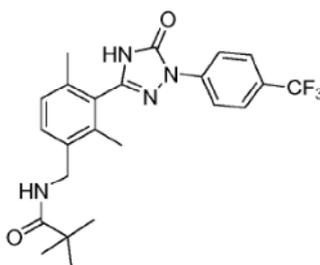


30 A una solución de 5-(3-(aminometil)-2,6-dimetilfenil)-2-(4-(trifluorometil) fenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (Intermediario 66, 0.050 g, 0.138 mmol) en THF:DMF seco (4 mL:1 mL), se agregaron TBTU (0.132 g, 0.414 mmol) y TEA (1.0 mL) y la masa de reacción se agitó durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. A la masa de reacción, se agregó ácido (*R*)-(-)-tetrahydrofurano-2-carboxílico (0.024 g, 0.207 mmol) y se agitó durante 18 h a temperatura

ambiente. Después de la terminación de la reacción, la masa de reacción se detuvo en agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró para producir el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna eluyendo con una solución de 2% de amoníaco en 10% de MeOH:DCM para producir 0.017 g de la producto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.79 (m, 3H), 1.87 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 3.74–3.79 (m, 1H), 3.88–3.92 (m, 1H), 4.25 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 2H), 7.16 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 8.24 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 12.30 (br s, 1H); MS ( $m/z$ ): 461.14 ( $M+H^+$ ).

## Ejemplo 108

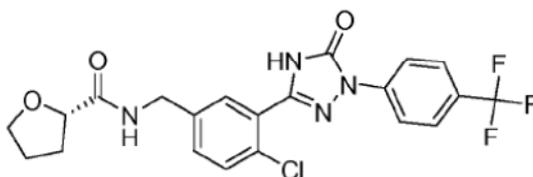
*N*-(3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbencil)pivalamida



A una solución de 5-(3-(aminometil)-2,6-dimetilfenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3 (4*H*)-ona (Intermediario 66, 0.050 g) en THF seco (5 mL), se agregó TEA (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó cloruro de pivaloilo (0.05 g, 0.563 mmol) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la masa de reacción se detuvo con agua, se extrajo con DCM: MeOH. La capa orgánica se separó, se concentró y se purificó por cromatografía de columna para producir 0.012 g del producto del título deseado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.15 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.24 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 8.0 (t, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 12.30 (br s, 1H); MS ( $m/z$ ): 447.20 ( $M+H^+$ ).

## Ejemplo 109

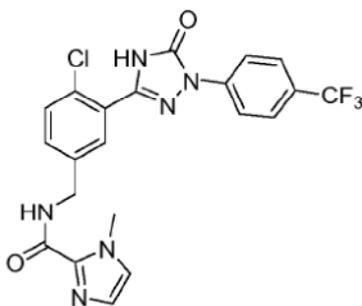
(*S*)-*N*-(4-Cloro-3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 107 mediante el uso de 3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometil) fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5 (4*H*)-ona (Intermediario 63, 0.070 g, 0.189 mmol), THF: DMF (5 mL: 1 mL), ácido (*S*)-(-) tetrahidrofuran-2-carboxílico (0.032 g, 0.283 mmol), TBTU (0.182 g, 0.567 mmol) y TEA (3.0 mL). El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre alúmina básica mediante solución de elución de 2% de amoníaco en 10.0% MeOH: DCM para producir 0.010 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.80 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.27–4.32 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.85 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 8.20 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 12.50 (s, 1H); MS ( $m/z$ ): 467.08 ( $M+H^+$ ).

## Ejemplo 110

*N*-(4-Cloro-3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida

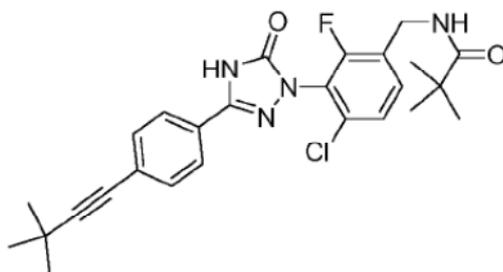


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermediario 63, 0.070 g, 0.189 mmol), cloruro de 1-metil-1H-imidazol-2-carbonilo (0.026 g, 0.283 mmol), THF seco (5 mL), DIPEA (2 mL).

5 El crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna usando 2% de amoníaco en 20% MeOH: DCM como fase móvil para producir 0.020 g del producto del título deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  3.50 (s, 3H), 4.41 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.43 (br, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 9.08 (t, 1H); MS ( $m/z$ ): 477.10 ( $M+H^+$ ).

## Ejemplo 111

10 *N*-(4-Cloro-2-fluoro-3-(4,5-dihidro-3-(4-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)encil)pivalamida



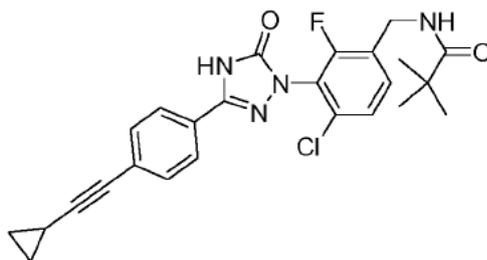
A una solución de *N*-(4-cloro-2-fluoro-3-(4,5-dihidro-3-(4-yodofenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)encil) pivalamida (Intermediario 68, 0.050 g, 0.094 mmol) en DMSO (3.0 mL), 3,3-dimetilbut-1-ino (0.011 g, 0.142 mmol), TBAF (0.074 g, 0.283 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0.020 g, 0.022 mmol) y la masa de reacción se agitó a 80°C durante 5-6 h. Después de la terminación de la reacción, la masa de reacción se detuvo con agua y se extrajo con DCM y se concentró. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna en una columna de sílica gel y 2.0% de EA: DCM como fase móvil para producir 0.022 g del producto del título deseado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.09 (s, 9H), 1.25 (s, 9H), 4.31 (br s, 2H), 7.35-7.51 (m, 4H), 7.80 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 8.18-8.20 (m, 1H); MS ( $m/z$ ): 481.14 ( $M-H$ ) $^-$ .

15

20

## Ejemplo 112

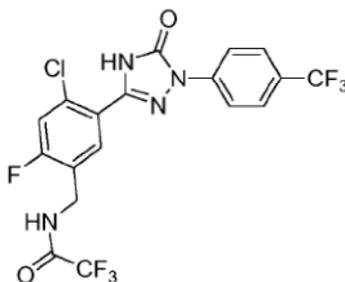
*N*-(4-Cloro-3-(3-(4-(2-ciclopropil-etinil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)-2-fluorobencil)pivalamida



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 mediante el uso de *N*-(4-cloro-2-fluoro-3-(4,5-dihidro-3-(4-yodofenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida (Intermediario 68, 0.050 g, 0.094 mmol), etilciclopropano (0.009 g, 0.142 mmol), TBAF (0.074 g, 0.283 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.003 g, 0.003 mmol) y DMSO (3.0 mL) para producir 0.018 g del producto del título deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.75 (m, 2H), 0.77–0.91 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.53–1.59 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.46–7.52 (m, 3H), 8.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 8.19 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H); MS (*m/z*): 467.15 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 113

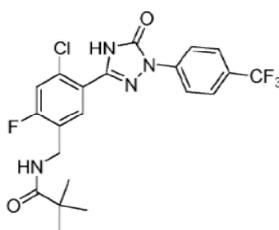
10 *N*-(4-Cloro-2-fluoro-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(4-(trifluorometil)fenil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (Intermediario 53, 0.300 g), 5-((2,2,2 trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-fluorobenzoil isocianato (Intermediario 69, 0.300 g), DCM (20 mL), ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.030 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 4.49 (m, 2H), 7.74–7.77 (m, 1H), 7.78–7.80 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 10.06 (m, 1H), 12.76 (s, 1H); MS (*m/z*): 467.15 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 114

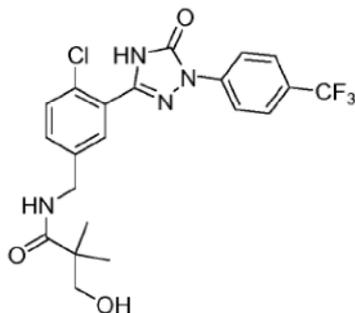
20 *N*-(4-Cloro-2-fluoro-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 5-(5-(aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-ona (Intermediario 70, 0.080 g, 0.206 mmol), cloruro de pivaloilo (0.027 g, 0.227 mmol), THF (5.0 mL) y TEA (0.2 mL) para producir 0.043 g de la producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.13 (s, 9H), 4.31–4.32 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 8.13–8.18 (m, 3H), 12.70 (s, 1H); MS (*m/z*): 471.14 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 115

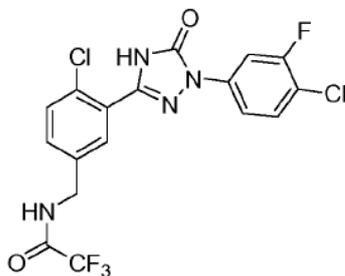
30 *N*-(4-Cloro-3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-3-Hidroxi-2,2-dimetilpropanamida



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 107 mediante el uso de 3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-1,2,4-triazol -5 (4H)-ona (Intermediario 63, 0.100 g, 0.271 mmol), THF:DMF (5 mL: 1 mL), ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoico (0.053 g, 0.407 mmol), TBTU (0.261 g, 0.813 mmol), TEA (2.0 mL). El crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna utilizando alúmina básica como fase estacionaria y eluyendo con la solución de 2% de amoniaco en 10.0% de MeOH: DCM para producir 0.012 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.05 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 4.30 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.08 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 6.3Hz, 2H); MS (m/z): 469.04 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 10 Ejemplo 116

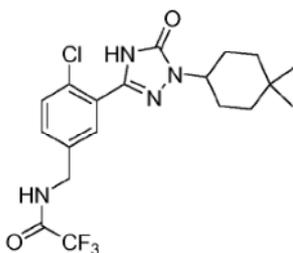
*N*-(4-Cloro-3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)benzil)-2,2,2-trifluoroacetamida



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(4-cloro-3-fluorofenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 71, 0.828 g, 0.003 mmol), 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metoxi)benzoil isocianato (etapa 3 del Intermediario 26, 1.3 g, 0.043 mmol), DCM (20 mL), ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.500 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  4.45 (d, 2H), 7.48 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 7.68-7.83 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1H), 10.08 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 12.73 (s, 1H).

#### 20 Ejemplo Comparativo 117

*N*-(4-Cloro-3-(4,5-dihidro-1-(4,4-dimetilciclohexil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)benzil)-2,2,2-trifluoroacetamida

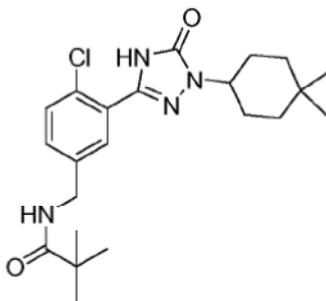


25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 4,4-dimetil tert-butil 2-ciclohexil hidrazinacarboxilato (Intermediario 72, 0.269 g, 1,1 mmol), 2-cloro-5-((2,2,2-

trifluoroacetamido)metil)benzoil isocianato (etapa 2 del Intermediario 26, 0.400 g, 1,2 mmol), DCM (20 mL), ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.200 g del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.33 (s, 6H), 1.43–1.91 (m, 8H), 3.86–3.94 (m, 1H), 4.41 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 6.3$ Hz, 1H), 10.02–10.04 (m, 1H), 11.95 (s, 1H); MS (m/z): 431.17 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 5 Ejemplo Comparativo 118

*N*-(4-Cloro-3-(4,5-dihidro-1-(4,4-dimetilciclohexil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida

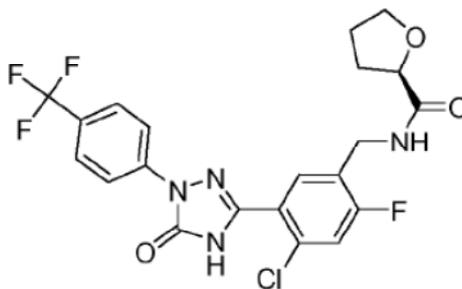


10 A una solución de 5-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-2-(4,4-dimetilciclohexil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-ona (Intermediario 73, 0.070 g, 0.202 mmol) en THF seco (5.0 mL), se agregaron DIPEA (2.0 mL) y cloruro de pivaloilo (0.30 g, 0.242 mmol) y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la terminación de la reacción, la masa de reacción se detuvo con agua y se extrajo con 10% de MeOH: DCM. La capa orgánica se lavó con HCl diluido y se concentró. El crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre alúmina básica eluyendo con 2.0% de MeOH:DCM para producir 0.040 g del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.44 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.81–1.94 (m, 8H), 3.86–3.90 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 7.33 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.16 (t, 1H), 11.93 (s, 1H); MS (m/z): 419.21 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Ejemplo 119

(*R*)-*N*-(4-cloro-2-fluoro-5-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)tetrahydrofurano-2-carboxamida

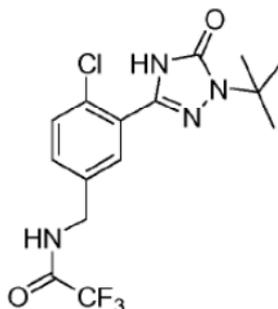
20



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 107 mediante el uso de 5-(5-(aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-(trifluorometil) fenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-ona (Intermediario 70, 0.090 g, 0.233 mmol) THF: DMF (5 mL: 1 mL), ácido (*R*)-(-)-tetrahydrofurano-2-carboxílico (0.040 g, 0.349 mmol), TBTU (0.224 g, 0.699 mmol) y TEA (0.5 mL). El crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna utilizando alúmina básica como fase estacionaria y 2% de amoníaco en 10.0% de solución de MeOH:DCM como fase móvil para producir 0.015 g del producto deseado.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.78–1.91 (m, 2H), 2.09–2.15 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.88–3.94 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.86 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 8.52$  Hz, 2H), 8.45 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 12.71 (s, 1H).

#### 30 Ejemplo Comparativo 120

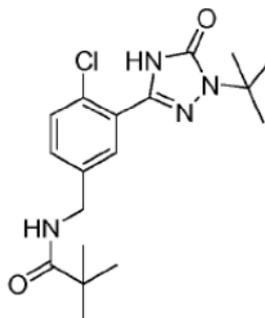
*N*-(3-(1-*tert*-Butil-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorobencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-tert-butilhidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 74, 0.233 g, 1.2 mmol), 2-cloro-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)benzoil isocianato (etapa 3 del Intermediario 26, 0.400 g, 1.2 mmol), DCM (10 mL), ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.100 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.52 (s, 9H), 4.42 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 10.0 (br s, 1H), 12.0 (br s, 1H); MS (m/z): 377.20 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Ejemplo Comparativo 121

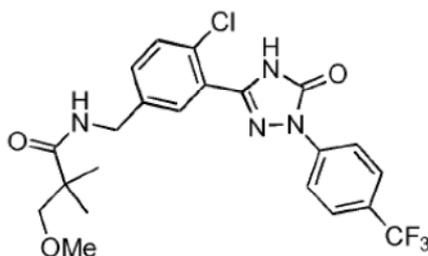
- 10 *N*-(3-(1-tert-Butil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorobencil)pivalamida



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 2-tert-butil-5-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (Intermediario 75, 0.250 g), cloruro de pivaloilo (1.0 mL), DIPEA (2.0 mL) y THF seco (5 mL) para producir 0.180 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.08 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 4.24 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 7.32 (dd,  $J = 4.5$  Hz, 3.6Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H); MS (m/z): 365.20 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Ejemplo 122

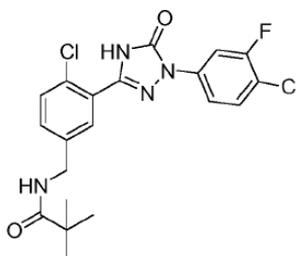
- 20 *N*-(4-Cloro-3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-3-metoxi-2,2-dimetilpropanamida



5 A una solución de 3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermediario 63, 1 mL, 0.250 g, 0.678 mmol), en THF:DMF (5 mL:1 mL), se agregaron TBTU (0.653 g, 2,3 mmol), TEA (4.0 mL) y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se agregó ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoico (0.134 g, 1.01 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 días. Después de la terminación de la reacción, la masa de reacción se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para obtener el producto crudo. El crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre alúmina básica eluyendo con 5.0% de MeOH: DCM para producir 0.110 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.15 (s, 6H), 1.18 (s, 3H), 3.09 (t, 2H), 4.32 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 4.5 Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.86 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 8.15 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 12.50 (br s, 1H); MS (*m/z*): 483.20 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 123

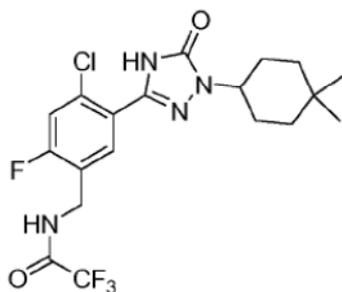
*N*-(4-Cloro-3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 5-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (Intermediario 76, 0.250 g), cloruro de pivaloilo (1.0 mL), DIPEA (2.0 mL), THF seco (5 mL) para producir 0.110 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.24 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 4.5 Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.60 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (t, *J* = 15.0 Hz, 1H), 12.70 (s, 1H); MS (*m/z*): 437.59 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo Comparativo 124

*N*-(4-Cloro-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-1-(4,4-dimetilciclohexil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida

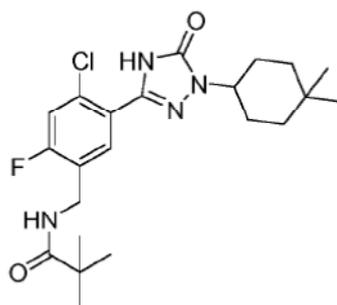


25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 4,4-dimetil tert-butil 2-ciclohexil hidrazinacarboxilato (Intermediario 72, 0.400 g), 5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2-cloro-4-fluorobenzoil isocianato (Intermediario 69, 0.400 g), DCM (10 mL), ácido trifluoroacético (5.0 mL) para producir 0.150 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.93 (s, 6H), 1.32-1.35 (m, 2H), 1.36-1.46 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 10.0 (s, 1H), 12.01 (s, 1H); MS (*m/z*): 449.48 (M+H)<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo Comparativo 125

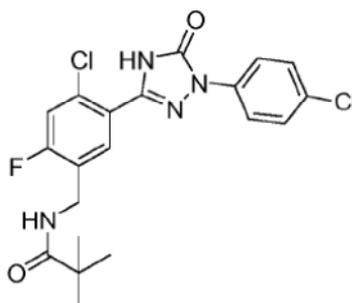
*N*-(4-Cloro-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-1-(4,4-dimetilciclohexil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 5-(5-(aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4,4-dimetilciclohexil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (Intermediario 77, 0.200 g), cloruro de pivaloilo (0.5 mL), TEA (2.0 mL), THF seco (5 mL) para producir 0.033 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.36 (s, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 3.46–3.94 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.47 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 9.72$  Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 11.95 (s, 1H); MS (m/z): 436.55 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo 126

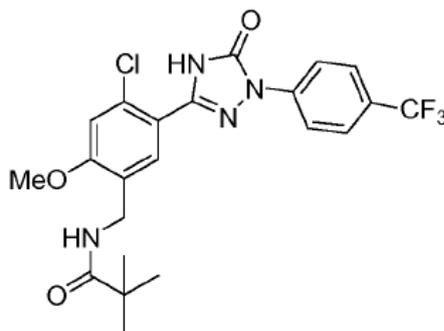
10 *N*-(4-Cloro-5-(1-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)pivalamida



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 5-(5-(aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-clorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (Intermediario 78, 0.120 g), cloruro de pivaloilo (0.5 mL), TEA (2.0 mL), THF seco (5 mL) para producir 0.033 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  1.12 (s, 9H), 4.30 (br s, 2H), 7.53–7.63 (m, 4H), 7.95 (d,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 12.61 (s, 1H); MS (m/z): 437.47 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo 127

20 *N*-(4-Cloro-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxibencil)pivalamida

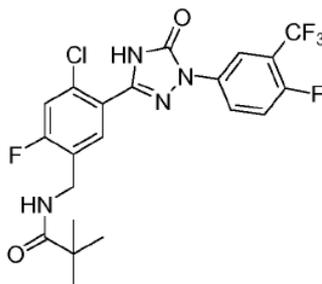


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 5-(5-(aminometil)-2-cloro-4-metoxifenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (Intermediario 79,

0.200 g), cloruro de pivaloilo (0.2 mL), TEA (2.0 mL), THF seco (5 mL) para producir 0.015 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.15 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.15 (m, 2H), 12.57 (s, 1H); MS (m/z): 483.38 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo 128

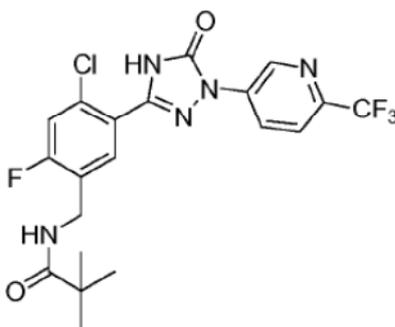
- 5 *N*-(4-Cloro-2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 5-(5-(aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (Intermediario 81, 0.300 g), cloruro de pivaloilo (0.3 mL), TEA (2.0 mL), THF seco (5 mL) para producir 0.065 g del producto deseado producto.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.12 (s, 9H), 4.30 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 3H), 8.16 (br s, 1H), 8.25 (br s, 2H), 12.73 (s, 1H); MS (m/z): 489.47 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo 129

- 15 *N*-(4-Cloro-2-fluoro-5-(1-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 5-(5-(aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (Intermediario 82, 0.300 g), cloruro de pivaloilo (0.3 mL), TEA (2.0 mL), THF seco (10 mL) para producir 0.050 g del producto deseado producto.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.12 (s, 9H), 4.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.05-8.07 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.55 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 12.85 (s, 1H); MS (m/z): 472.41 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo 130

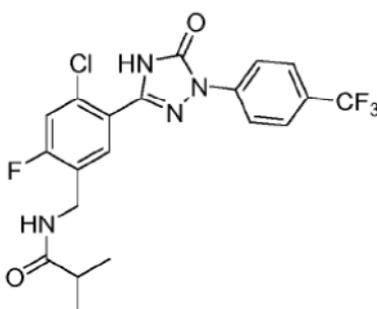
- 25 *N*-(2,4-Dicloro-5-(3-(4-(2-ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida



- Una mezcla de ácido 2-fluoro benzoico (0.400 g), cloruro de tionilo (20 mL) y DMF (cat. amt.) se sometió a reflujo durante 5 h y el exceso de solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo obtenido se agregó a la solución de 5-(5-(aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-clorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (Intermediario 78, 0.250 g) y DIPEA (1.0 mL) en THF (20 mL) y la masa de reacción se agitó durante 3 h. Después de la terminación de la reacción, la masa de reacción se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se concentró para producir 0.032 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 4.53 (br s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.78 (m, 3H), 7.95 (br s, 2H), 8.94 (br s, 1H), 12.63 (br s, 1H); MS (m/z): 475.39 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 133

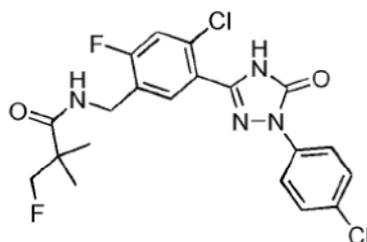
- 10 *N*-(4-Cloro-2-fluoro-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)isobutiramida



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 5-(5-(aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (Intermediario 70, 0.100 g), cloruro de 2-metilpropanoilo (0.1 mL), TEA (0.1 mL), THF seco (5 mL) para producir 0.028 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 1.01 (s, 6H), 4.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 8.36 (m, 1H), 12.73 (s, 1H); MS (m/z): 457.37 (M+H)<sup>+</sup>.

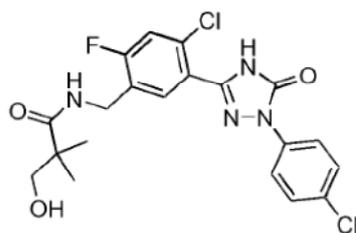
## Ejemplo 134

- 20 *N*-(4-Cloro-5-(1-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)-3-fluoro-2,2-dimetilpropanamida



Etapas 1: Preparación de *N*-(4-cloro-5-(1-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida

25



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 107 mediante el uso de 5-(5-(aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-clorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (Intermediario 78, 0.250 g, 0.708 mmol), THF: DMF (5 mL: 1 mL), ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (0.091 g, 0.407 mmol), TBTU (0.340 g, 1.062 mmol), TEA (2.0 mL) para producir 0.150 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.05 (s, 6H), 2.68 (s, 2H), 4.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 7.64–7.67 (m, 2H), 7.95–7.98 (m, 2H), 8.08 (br s, 1H); MS (m/z): 453.27 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

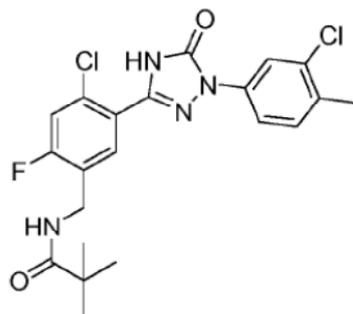
Etapa 2: Preparación de *N*-(4-cloro-5-(1-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)-3-fluoro-2,2-dimetilpropanamida

10 A una solución de *N*-(4-cloro-5-(1-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida (0.150 g, 0.330 mmol) en THF (5.0 mL), se agregó DAST (0.079 g, 0.495 mmol) a 0–5°C y se agitó a temperatura ambiente durante 5–6 h. Después de la terminación de la reacción, la masa de reacción se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se concentró y el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando alúmina básica eluyendo con una solución de 2% de amoniaco en 10.0% de MeOH: DCM para producir 0.013 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.13 (s, 6H), 4.32 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.94–7.97 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 12.61 (s, 1H); MS (m/z): 454.25 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Ejemplo 135

*N*-(4-Cloro-5-(1-(3-cloro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)pivalamida

20



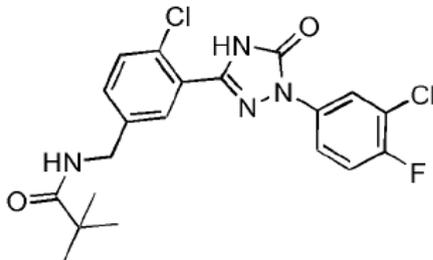
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 5-(5-(aminometil)-2-cloro-4-fluorofenil)-2-(3-cloro-4-metilfenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (Intermediario 88, 0.200 g), cloruro de pivaloilo (0.5 mL), TEA (2.0 mL), THF seco (5 mL) para producir 0.074 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.11 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 4.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 7.60–7.67 (m, 1H), 7.79 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 12.60 (s, 1H); MS (m/z): 451.52 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Ejemplo 136

*N*-(4-Cloro-5-(3-(4-(2-ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)-2-fluorobencil)pivalamida



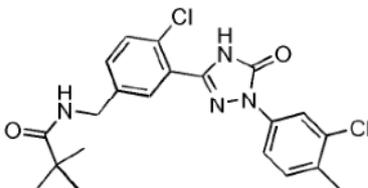
*N*-(4-Cloro-3-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 5-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-ona (Intermediario 92, 0.300 g, 0.852 mmol), cloruro de pivaloilo (0.108 g, 0.852 mmol), DIPEA (2.0 mL), THF seco (10 mL) para producir 0.050 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.13 (s, 9H), 4.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52–7.59 (m, 3H), 7.91–8.18 (m, 3H), 12.65 (s, 1H); MS (*m/z*): 437.23 (*M*+*H*)<sup>+</sup>.

Ejemplo 140

- 10 *N*-(4-Cloro-3-(1-(3-cloro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida

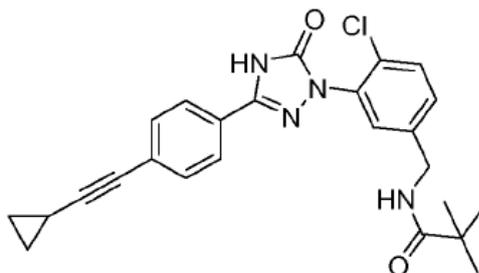


- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 5-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-2-(3-cloro-4-metilfenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-ona (Intermediario 93, 0.350 g, 1.00 mmol), cloruro de pivaloilo (0.128 g, 1.0 mmol), DIPEA (2.0 mL), THF seco (10 mL) para producir 0.200 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.13 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 4.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.39–7.47 (m, 2H), 7.58–7.61 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 12.58 (s, 1H); MS (*m/z*): 433.19 (*M*+*H*)<sup>+</sup>.

Ejemplo 141

*N*-(4-Cloro-3-(3-(4-(2-ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)encil)pivalamida

20

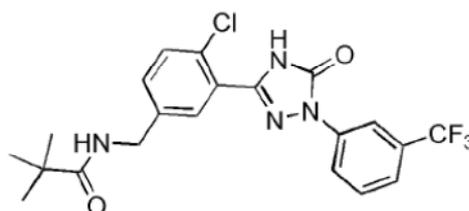


A una solución de *N*-(4-cloro-3-(4,5-dihidro-3-(4-yodofenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)encil)pivalamida (Intermediario 95, 0.100 g, 0.196 mmol) en DMSO (3.0 mL), se agregaron etinilciclopropano (0.035 g, 0.530 mmol), TBAF (0.150 g, 0.574) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (catalizador) y la masa de reacción se agitó a 80°C

5 durante 5–6 h. Después de la terminación de la reacción, la masa de reacción se detuvo con agua y se extrajo con DCM y se concentró para producir 0.050 g del producto del título deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.76–.91 (m, 2H), 0.91–0.92 (m, 2H), 1.11 (s, 9H), 1.57 (m, 1H), 4.28 (br d, 2H), 7.31–7.34 (br d, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.47–7.50 (br m, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 12.58 (s, 1H); MS ( $m/z$ ): 449.52 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo 142

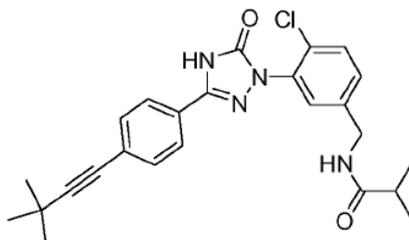
*N*-(4-Cloro-3-(1-(3-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida



10 El compuesto del título se prepare de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 usando 5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(3-(Trifluorometil)fenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-ona (Intermediario 96, 0.250 g, 0.678 mmol), Cloruro de pivaloilo (0.3 mL), TEA (2.0 mL), y THF seco (5 mL) para producir 0.150 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.13 (s, 9H), 4.30 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.41–7.43 (m, 1H), 7.59–7.62 (m, 3H), 7.71–7.76 (m, 1H), 8.19–8.29 (m, 3H), 12.68 (s, 1H); MS ( $m/z$ ): 453.38 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## 15 Ejemplo 143

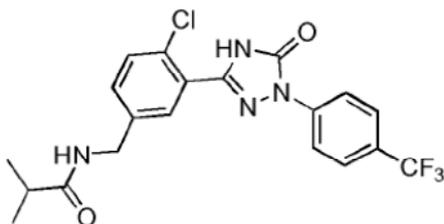
*N*-(4-Cloro-3-(4,5-dihidro-3-(4-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)encil)isobutiramida



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 mediante el uso de *N*-(4-cloro-3-(4,5-dihidro-3-(4-yodofenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)encil)isobutiramida (Intermediario 98, 0.060 g, 0.120 mmol), 3,3-dimetilbut-1-ino (0.014 g, 0.181 mmol), TBAF (0.094 g, 0.362 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.003 g, 0.003 mmol) y DMSO (3.0 mL) para producir 0.015 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.03 (s, 6H), 1.30 (s, 9H), 2.50 (m, 1H), 4.27 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.44–7.50 (m, 3H), 7.61 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.38 (m, 1H); MS ( $m/z$ ): 449.9 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ).

## 25 Ejemplo 144

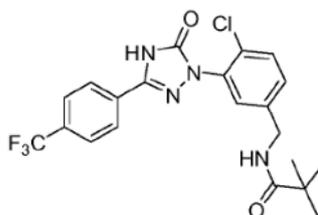
*N*-(4-Cloro-3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)isobutiramida



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermediario 63, 0.250 g, 0.678 mmol), cloruro de isobutirilo (0.108 g, 1.01 mmol), TEA (2.0 mL) y THF seco (5 mL) para producir 0.350 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.14 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H), 2.41–2.43 (m, 1H), 4.30 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.61–7.64 (m, 2H), 7.86 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H), 8.20 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 8.38 (m, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (m/z): 439.24 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo 145

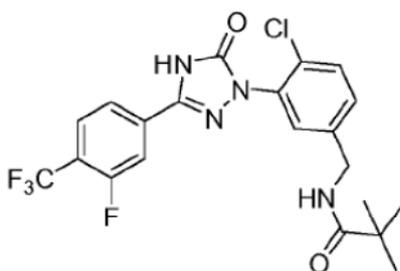
10 *N*-(4-Cloro-3-(3-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)encil)pivalamida



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 2-(2-cloro-5-((2,2-dimetilpropanoil) amino) metil) fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 94, 0.150 g, 0.420 mmol), 4-(trifluorometil) benzoil isocianato (Intermediario 59, 0.181 g, 0.84 mmol), DCM (15 mL) y ácido trifluoroacético (3.0 mL) para producir 0.070 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.13 (s, 9H), 4.29 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 8.19 (m, 1H), 12.79 (s, 1H); MS (m/z): 456.59 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo 146

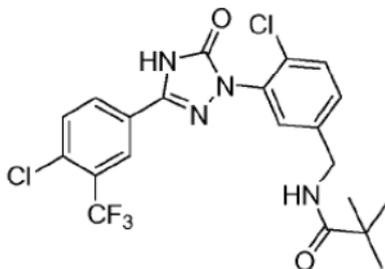
20 *N*-(4-Cloro-3-(3-(3-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)encil)pivalamida



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 3-fluoro-4-(trifluorometil) benzoil isocianato (Intermediario 99, 2.0 g), 2-(2-cloro-5-((2,2-dimetilpropanoil)amino)metil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 94, 1.0 g), DCM (15 mL) y ácido trifluoroacético (3.0 mL) para producir 0.900 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.12 (s, 9H), 4.29 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.86–8.10 (m, 3H), 8.19 (m, 1H), 12.86 (s, 1H); MS (m/z): 471.35 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo 147

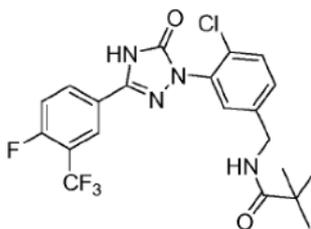
*N*-(4-Cloro-3-(3-(4-cloro-3-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 4-cloro-3-(trifluorometil) benzoil isocianato (Intermediario 100, 2.0 g), 2-(2-cloro-5-[(2,2-dimetilpropanoil) amino] metil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 94, 1.0 g), DCM (15 mL) y ácido trifluoroacético (3.0 mL) para producir 0.900 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.12 (s, 9H), 4.29 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 8.10–8.18 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 12.82 (s, 1H); MS (m/z): 487.29 (M+H) $^+$ .

10 Ejemplo 148

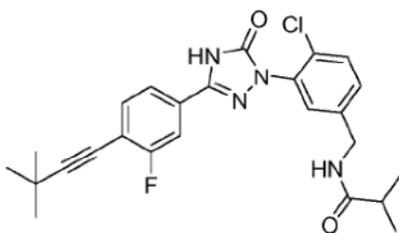
*N*-(4-Cloro-3-(3-(4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida



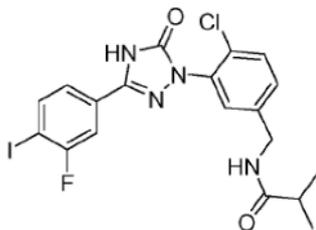
- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil isocianato (Intermediario 101, 0.196 g, 0.84 mmol), 2-(2-cloro-5-[(2,2-dimetilpropanoil) amino] metil)fenil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 94, 0.150 g, 0.420 mmol), DCM (15 mL) y ácido trifluoroacético (3.0 mL) para producir 0.090 g de la producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.12 (s, 9H), 4.29 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.70–7.76 (m, 1H), 8.19–8.23 (m, 3H), 12.76 (s, 1H); MS (m/z) : 471.32 (M+H) $^+$ .

20 Ejemplo 149

*N*-(4-Cloro-3-(3-(3-fluoro-4-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)isobutiramida



- 25 Etapa I: Preparación de *N*-(4-cloro-3-(3-(3-fluoro-4-yodofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)isobutiramida



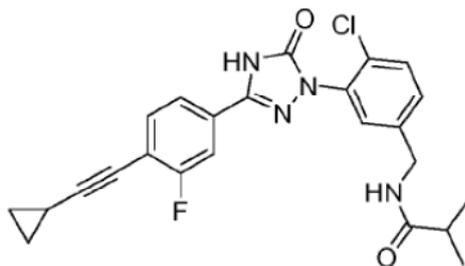
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 3-fluoro-4-yodobenzoil isocianato (Intermediario 102, 1.0 g), 2-(2-cloro-5 -{[(2-metilpropanoil) amino] metil} fenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 97, 0.800 g), DCM (15 mL) y ácido trifluoroacético (3.0 mL) para producir 0.900 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.30 (s, 6H), 2.43–2.45 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.46–7.49 (m, 1H), 7.63–7.66 (m, 1H), 7.84–7.91 (m, 1H), 8.01–8.06 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 12.66 (m, 1H); MS (m/z) : 515.21 (M+H) $^+$ .

10 Etapa 2: Preparación de N-(4-cloro-3-(3-(3-fluoro-4-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)benzil)isobutiramida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 mediante el uso de N-(4-cloro-3-(3-(3-fluoro-4-yodofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1, 2,4-triazol-1-il) benzil) isobutiramida (0.080 g, 0.155 mmol), 3,3-dimetilbut-1-ino (0.019 g, 0.233 mmol), TBAF (0.121 g, 0.466 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.004 g, 0.006 mmol) y DMSO (3.0 mL) para producir 0.009 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.02 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H), 1.31 (s, 9H), 2.39–2.42 (m, 1H), 4.29 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.57–7.67 (m, 4H), 8.37 (m, 1H), 13.0 (br s, 1H); MS (m/z): 469.31 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 150

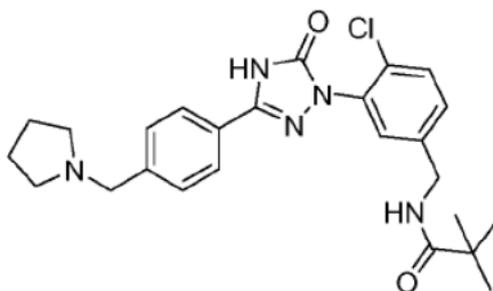
N-(4-Cloro-3-(3-(4-(2-ciclopropiletinil)-3-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)benzil)isobutiramida



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 mediante el uso de N-(4-cloro-3-(3-(3-fluoro-4-yodofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1, 2,4-triazol-1-il) benzil) isobutiramida (etapa 1 del Ejemplo 149, 0.080 g, 0.155 mmol), etinilciclopropano (0.019 g, 0.233 mmol), TBAF (0.121 g, 0.466 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0.004 g, 0.006 mmol) y DMSO (3.0 mL) para producir 0.009 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  0.79–0.92 (m, 2H), 1.011 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.63 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 4.28 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.57–7.67 (m, 4H), 8.37 (m, 1H); MS (m/z): 453.24 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 151

N-(4-Cloro-3-(4,5-dihidro-5-oxo-3-(4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-1,2,4-triazol-1-il)benzil)pivalamida

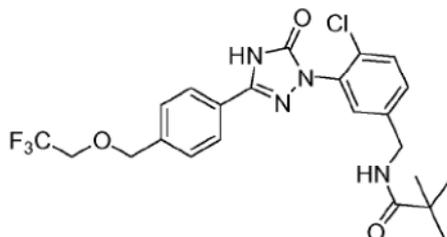


5 A una solución fría de pirrolidina (0.060 g, 0.830 mmol) en DMF se agregó NaH (0.034 g, 0.830 mmol) a 0°C y se agitó la masa de reacción durante 1 h. Luego, se agregó la solución de N-(3-(3-(4-(bromometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)-4-clorobencil)pivalamida (Intermediario 103, se agregó 0.200 g, 0.419) en DMF a 0°C y agitación continua a 5–10°C durante 2–3 h. La masa de reacción se detuvo en hielo y se ajustó el pH a 6–7 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre alúmina básica, eluyendo con 5% de MeOH:DCM para producir 0.020 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.23 (s, 9H), 1.79 (br s, 4H), 2.53 (br s, 4H), 3.66 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.08 (m, 1H), 7.26–7.54 (m, 5H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H); MS (*m/z*): 468.51 (M+H<sup>+</sup>).

10

## Ejemplo 152

*N*-(3-(3-(4-((2,2,2-Trifluoroetoxi)metil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)-4-clorobencil)pivalamida

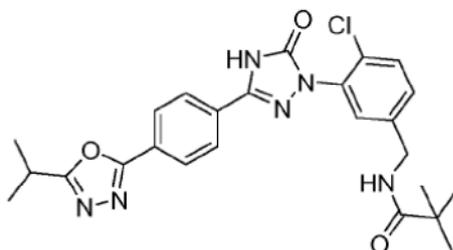


15 A una solución de 2,2,2-trifluoroetanol (0.042 g, 0.410 mmol) en THF se agregó NaH (0.017 g, 0.041 mmol) a 10°C y agitación continua a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, se agregaron solución de N-(3-(3-(4-(bromometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)-4-clorobencil)pivalamida (Intermediario 103, 0.100 g, 0.041 mmol) en THF y TBAI (0.004 g, 0.0012 mmol) a la mezcla de reacción. La masa de reacción se sometió a reflujo durante 2–3 h. La masa de reacción se detuvo en hielo y se ajustó el pH a 6–7 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 0.060 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.12 (s, 9H), 4.11–4.17 (m, 2H), 4.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.18 (t, 1H); MS (*m/z*): 497.31 (M+H<sup>+</sup>).

20

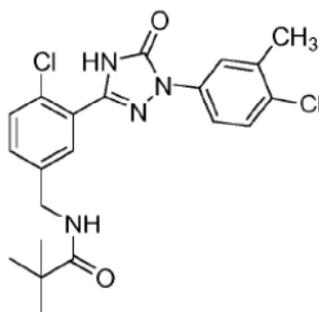
## Ejemplo 153

25 *N*-(4-Cloro-3-(4,5-dihidro-3-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 usando 4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoil isocianato (Intermediario 104, 0.196 g, 0.84 mmol), 2-(2-cloro-5-[[[(2,2-dimetilpropanoil) amino] metil] fenil] hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 94, 0.150 g, 0.420 mmol), DCM (15 mL) y ácido trifluoroacético (3.0 mL) para producir 0.090 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.06 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 3.25 (m, 1H), 4.27 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.01–8.04 (m, 2H), 8.10–8.17 (m, 3H), 12.73 (s, 1H); MS (m/z) : 495.39 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 154 *N*-(4-Cloro-3-(1-(4-cloro-3-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil) pivalamida

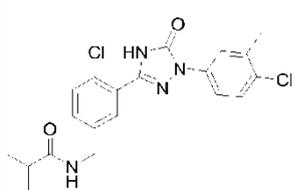


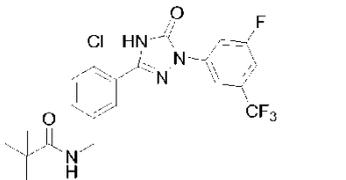
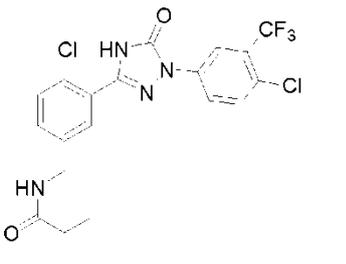
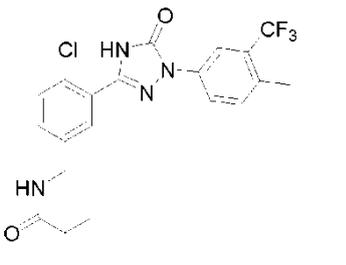
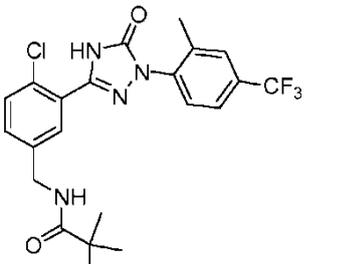
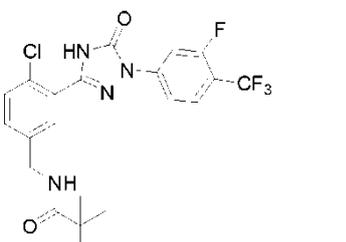
10

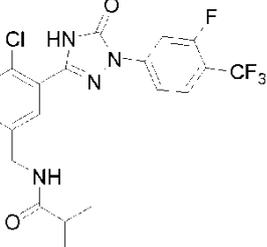
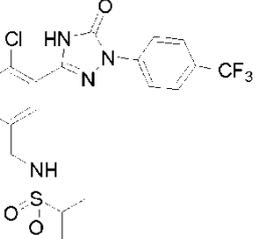
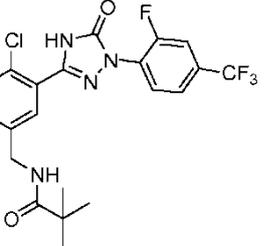
15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 5-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-2-(4-cloro-3-metilfenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3 (4*H*)-ona (Intermediario 106, 0.300 g, 0.859 mmol), cloruro de pivaloilo (0.130 g, 1.03 mmol), TEA (2.0 mL), THF seco (5 mL) para producir 0.140 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.13 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 4.29 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.70 (br d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 12.56 (s, 1H); MS (m/z) : 433.38 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 155 al Ejemplo 163 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de Intermediarios correspondientes mencionados en la tabla a continuación, TEA y THF.

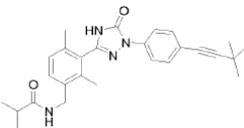
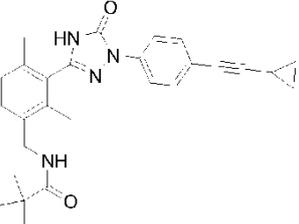
Intermediarios usados	No. de Ejemplo y estructura	Nombre químico de Ejemplo y datos de caracterización
Intermediario 106 + Cloruro de isobutirilo	Ejemplo 155 	<i>N</i> -(4-Cloro-3-(1-(4-cloro-3-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)encil)isobutiramida. $^1\text{H}$ RMN (300 MHz, DMSO $d_6$ ): $\delta$ 1.02 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.29 (d, $J$ = 6.0Hz, 2H), 7.42 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.82 (br d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.38 (t, 1H), 12.57 (s, 1H); MS (m/z) : 433.30 (M+H) $^+$ .

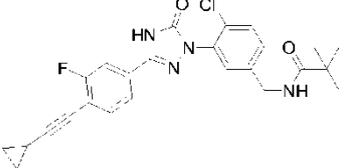
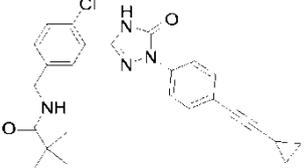
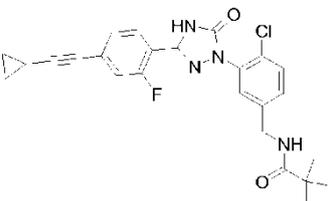
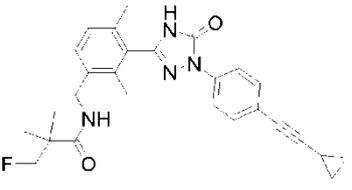
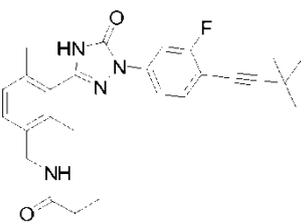
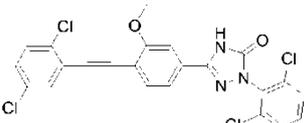
Intermediario 130 + Cloruro de pivaloilo	Ejemplo 156 	<i>N</i> -(4-Cloro-3-(1-(3-fluoro-5-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 1H), 7.61 (m, 3H), 8.09 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 12.80 (s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 471.39 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermediario 131 + Cloruro de pivaloilo	Ejemplo 157 	<i>N</i> -(4-Cloro-3-(1-(4-cloro-3-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.20 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.19-8.26 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 12.76 (s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 487.43 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermediario 133 + Cloruro de pivaloilo	Ejemplo 158 	<i>N</i> -(4-Cloro-3-(1-(3-(Trifluorometil)-4-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.13 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 4.31 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 12.47 (s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 467.22 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermediario 134 + Cloruro de pivaloilo	Ejemplo 159 	<i>N</i> -(4-Cloro-3-(1-(4-(Trifluorometil)-2-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.12 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 4.28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.55-7.60 (m, 3H), 8.12 (d, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 12.65 (s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 467.15 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermediario 135 + Cloruro de pivaloilo	Ejemplo 160 	<i>N</i> -(4-Cloro-3-(1-(3-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.13 (s, 9H), 4.29 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.60-7.61 (m, 2H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.98-8.06 (m, 2H), 8.19 (t, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 471.18 (M+H) <sup>+</sup> .

Intermediario 135 + Cloruro de isobutirilo	Ejemplo 161 	<i>N</i> -(4-Cloro-3-(1-(3-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)benzil)isobutiramida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.02 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 4.29 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.91 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.99–8.08 (m, 2H), 8.40 (t, 1H); MS (m/z) : 455.01 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermediario 63 + Cloruro de isopropil sulfonilo	Ejemplo 162 	<i>N</i> -(4-Cloro-3-{5-oxo-1-[4-(Trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il}benzil)propano-2-sulfonamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.22 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.65–7.72 (m, 3H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz 2H), 12.72 (s, 1H); MS (m/z): 475.15 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermediario 136 + Cloruro de Pivaloilo	Ejemplo 163 	<i>N</i> -(4-Cloro-3-(1-(2-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)benzil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.12 (s, 9H), 7.28 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.57–7.62 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.90–7.98 (m, 2H), 8.18 (t, 1H), 12.59 (s, 1H); MS (m/z) : 471.17 (M+H) <sup>+</sup> .

El Ejemplo 164 al Ejemplo 171–se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 mediante el uso de Intermediarios correspondientes mencionados en la tabla a continuación, cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II), TBAF y DMSO.

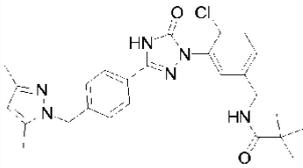
5

Intermediarios usados	No. de Ejemplo y estructura	Nombre químico de Ejemplo y datos de caracterización
Intermediario 140 + 3,3-dimetilbut-1-ino	Ejemplo 164 	<i>N</i> -(3-(4,5-Dihidro-1-(4-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbenzil)isobutiramida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.01 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.19 (t, 1H), 12.23 (s, 1H); MS (m/z): 445.26 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermediario 138 + Etilniciclopropano	Ejemplo 165 	<i>N</i> -(3-(1-(4-(2-Ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbenzil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 0.73 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.00 (t, 1H), 12.22 (s, 1H); MS (m/z) : 443.51 (M+H) <sup>+</sup> .

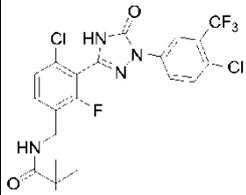
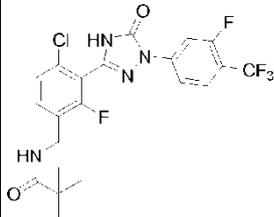
Intermediario 119 Etilinciclopropano	+Ejemplo 166 	<i>N</i> -(4-Cloro-3-(3-(4-(2-ciclopropiletinil)-3-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)encil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 0.80 (m, 2H), 0.93-0.95 (m, 2H), 1.12 (s, 9H), 1.63 (m, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.59-7.67 (m, 4H), 8.19 (t, 1H), 12.66 (s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ) : 467.24 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermediario 139 Etilinciclopropano	+Ejemplo 167 	<i>N</i> -(4-Cloro-3-(1-(4-(2-ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 0.73 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 4.30 (d, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 8.18 (br s, 1H), 12.56 (s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 449.30 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermediario 124 Etilinciclopropano	+Ejemplo 168 	<i>N</i> -(4-Cloro-3-(3-(4-(2-ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)encil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 0.78 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.12 (s, 9H), 1.59 (m, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.19 (t, 1H), 12.40 (s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ) : 467.20 (M) <sup>+</sup> .
Intermediario 143 Etilinciclopropano	+Ejemplo 169 	<i>N</i> -(3-(1-(4-(2-Ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilencil)-3-fluoro-2,2-dimetilpropanamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 0.74 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 1.15 (s, 6H), 1.54 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.27 (d, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 12.22 (s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 461.21 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermediario 141 + 3,3-dimetilbut-1-ino	+Ejemplo 170 	<i>N</i> -(3-(1-(3-Fluoro-4-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilencil)isobutiramida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.01 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.23 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.19 (t, 1H), 12.35 (s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 463.151 (M+H) <sup>+</sup> .
Intermediario 45 1,4-dicloro-2-etinilbenceno	+Ejemplo Comparativo 171 	2-(2,6-Diclorofenil)-5-(4-(2-(2,5-diclorofenil)etinil)-3-metoxifenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 3.92 (s, 3H), 7.54 (m, 4H), 7.58-7.69 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 12-13 (br s, 1H); MS ( <i>m/z</i> ): 506.01 (M+H) <sup>+</sup> .

El Ejemplo 172 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Intermediario 41 mediante el uso de productos Intermediarios correspondientes mencionados en la tabla a continuación, NaH y DMF.

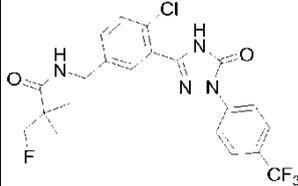
Intermediario usado	No. de Ejemplo y estructura	Nombre químico de Ejemplo y datos de caracterización
---------------------	-----------------------------	--

Intermediario 103 + Ejemplo 172 3,5-dimetil-1H-pirazol		N-(4-Cloro-3-(4,5-dihidro-3-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)encil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO d <sub>6</sub> ): δ 1.11 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.28 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.18 (t, 1H); MS (m/z) : 493.36 (M) <sup>+</sup> .
---	---	---

El Ejemplo 173 y el Ejemplo 174 se prepararon siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 83 mediante el uso de Intermediarios correspondientes mencionados en la tabla a continuación, TFA y DCM.

Intermediarios usados	No. de Ejemplo y estructura	Nombre químico de Ejemplo y datos de caracterización
Intermediario 109 + Intermediario 51	Ejemplo 173 	N-(4-Cloro-2-fluoro-3-(1-(3-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H 1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1.21 (s, 9H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.21 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.96 (m, 2H); MS (m/z): 489.56 (M) <sup>+</sup> .
Intermediario 111 + Intermediario 51	Ejemplo 174 	N-(4-Cloro-3-(1-(4-cloro-3-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)pivalamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO d <sub>6</sub> ): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (t, 2H), 8.41 (s, 1H), 12.90 (m, 1H); MS (m/z): 505.27 (M+H) <sup>+</sup> .

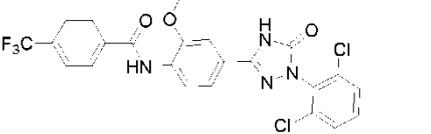
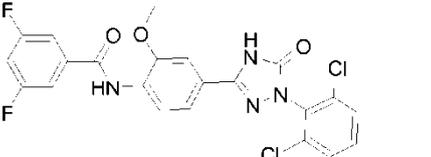
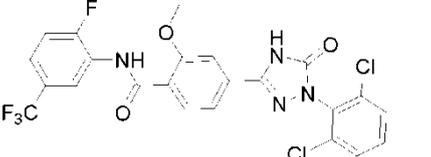
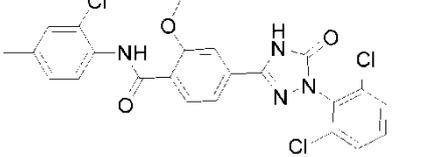
- 5 El Ejemplo 175 se preparó siguiendo el procedimiento como se describe descrito en lo descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 134 mediante el uso del Ejemplo 115, FAST y THF.

Intermediarios usados	No. de Ejemplo y estructura	Nombre químico de Ejemplo y datos de caracterización
Ejemplo 115	Ejemplo 175 	N-(4-Cloro-3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-3-fluoro-2,2-dimetilpropanamida. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO d <sub>6</sub> ): δ 1.15 (s, 6H), 4.33 (m, 4H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.35 (t, 1H), 12.71 (m, 1H); MS (m/z) : 471.28 (M+H) <sup>+</sup> .

El Ejemplo 176 al Ejemplo 179 se prepararon siguiendo el procedimiento como se describe para la Etapa 6 del Intermediario 26 mediante el uso de Intermediarios correspondientes utilizados mencionados en la tabla a continuación, trimetilaluminio (solución 2 M en tolueno) y tolueno seco.

10

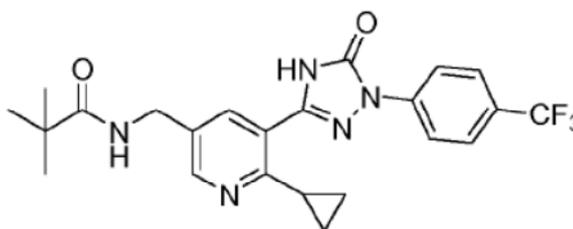
Intermediarios usados	No. de Ejemplo y estructuras	Nombre químico de Ejemplo y datos de caracterización

Etapa 5 del Intermediario 45 + 4-(trifluorometil) benzoato de metilo	Ejemplo Comparativo 176 	<i>N</i> -(4-(1-(2,6-Diclorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-4-(Trifluorometil)benzamida. $^1\text{H}$ RMN (300 MHz, DMSO $d_6$ ): $\delta$ 3.91 (s, 3H), 7.49–7.64 (m, 3H), 7.72–7.74 (m, 2H), 7.91 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 9.90 (s, 1H), 12.70 (s, 1H); MS (m/z): 523.10 (M+H) $^+$ .
Etapa 5 del Intermediario 45 + 3,5-difluorobenzoato de metilo	Ejemplo Comparativo 177 	<i>N</i> -(4-(1-(2,6-Diclorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-3,5-difluorobenzamida. $^1\text{H}$ RMN (300 MHz, DMSO $d_6$ ): $\delta$ 3.90 (s, 3H), 7.47–7.61 (m, 4H), 7.64–7.72 (m, 4H), 7.88 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 9.86 (s, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (m/z): 491.03 (M+H) $^+$ .
Intermediario 46 + 2-fluoro-5-(trifluorometil) anilina	Ejemplo Comparativo 178 	4-(1-(2,6-Diclorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-5-(Trifluorometil)fenil)-2-metoxibenzamida. $^1\text{H}$ RMN (300 MHz, DMSO $d_6$ ): $\delta$ 4.06 (s, 3H), 7.60–7.65 (m, 5H), 7.55–7.67 (m, 2H), 8.03 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 12.90 (s, 1H); MS (m/z): 541.05 (M+H) $^+$ .
Intermediario 46 + 2-cloro-4-metil anilina	Ejemplo Comparativo 179 	<i>N</i> -(2-Cloro-4-metilfenil)-4-(1-(2,6-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxibenzamida. $^1\text{H}$ RMN (300 MHz, DMSO $d_6$ ): $\delta$ 2.30 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 7.20 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.41–7.75 (m, 5H), 8.15 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 8.30 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 10.47 (s, 1H), 12.91 (s, 1H); MS (m/z): 503.00 (M+H) $^+$ .

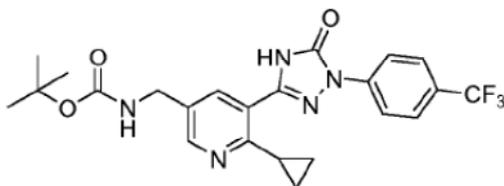
## Ejemplo 180

*N*-((6-ciclopropil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil) pivalamida

5



Etapa 1: Preparación de (6-ciclopropil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metilcarbamato de tert-butilo



Una solución de 6-ciclopropil-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-carbonitrile (0.110 g) en etanol (10 mL) y BOC anhídrido (0.150 g), TEA (1.0 mL), Pd/C (cantidad catalítica) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno bajo presión de 35-40 psi en un aparato Parr durante 4-5 h. La masa de reacción se filtró y el filtrado obtenido se concentró para producir 0.100 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.93-0.98 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 2.09 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H); MS (*m/z*) : 476.13 (M+H)<sup>+</sup>.

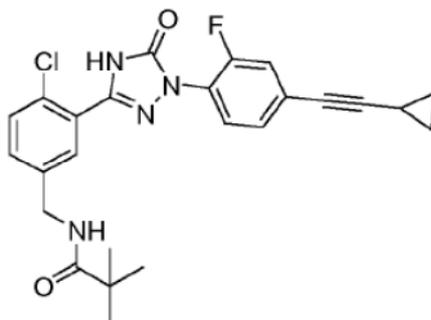
Etapa 2: Preparación de *N*-((6-ciclopropil-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)methyl)pivalamida

Se agitó una solución de (6-ciclopropil-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)methylcarbamato de tert-butilo (0.100 g) en EtOC: HCl (5.0 mL) durante 6 h a temperatura ambiente. El exceso de solvente se eliminó y se agregó DCM (5.0 mL), TEA (0.5 mL) y cloruro de pivaloilo (0.045 g) bajo atmósfera de nitrógeno a la mezcla de reacción. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El exceso de solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y se concentró para producir 0.020 g del producto. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.98 (m, 4H), 1.12 (s, 9H), 2.73 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.13 (t, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 12.75 (s, 1H); MS (*m/z*) : 460.30 (M+H)<sup>+</sup>

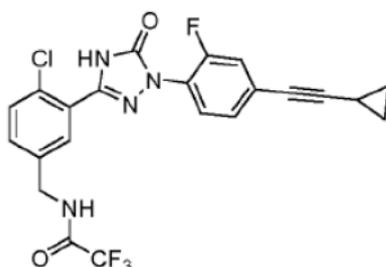
Ejemplo 181

*N*-(4-Cloro-3-(1-(4-(2-ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida

20



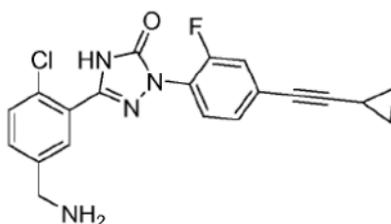
Etapa 1: Preparación de *N*-(4-cloro-3-(1-(4-(2-ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida



25

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 mediante el uso de N-(4-cloro-3-(1-(2-fluoro-4-yodofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida (Intermediario 126, 1.100 g, 3.88 mmol), etinilciclopropano (0.127 g, 1.93 mmol), TBAF (1.10 g, 3.88 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.036 g, 0.051 mmol) y DMSO (3.0 mL) para producir 0.400 g del producto del título deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.95 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 4.44 (br s, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42–7.46 (m, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (m, 3H), 10.12 (br s, 1H); MS (*m/z*): 479.11 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Preparación de 5-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-2-(4-(2-ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona



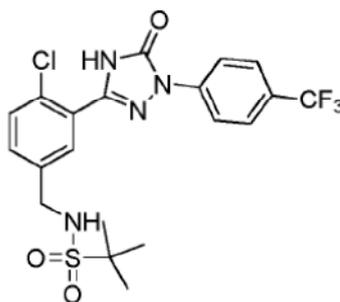
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como se describe en la etapa 2 del Intermediario 106 mediante el uso de N-(4-cloro-3-(1-(4-(2-ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.300 g), KOH (0.300 g), agua (2.0 mL), THF (10.0 mL) para producir 0.200 g del producto deseado. MS (*m/z*): 383.16 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Etapa -3: Preparación de N-(4-cloro-3-(1-(4-(2-ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)pivalamida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 5-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-2-(4-(2-ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (0.100 g, 0.266 mmol), cloruro de pivaloilo (0.040 g, 0.319 mmol), THF (10.0 mL) y TEA (2 mL) para producir 0.040 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.78 (m, 2H), 0.919 (m, 2H), 1.11 (br s, 9H), 1.56 (m, 1H), 4.28 (br d, 2H), 7.32–7.41 (m, 3H), 7.56 (br s, 3H), 8.16 (s, 1H), 12.46 (s, 1H); MS (*m/z*): 467.22 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 182

25 N-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

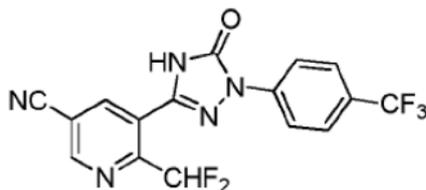


30 A una solución de N-(4-cloro-3-(5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Intermediario 144, 0.075 g, 0.158 mmol) en mezcla de DCM:acetonitrilo:agua (0.2 mL: 0.2 mL: 0.3 mL), se agregaron peryodato de sodio (0.050 g, 0.238 mmol) y cloruro de rutenio (0.001 g, 0.003 mmol) y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la terminación de la reacción la masa de reacción se filtró a través de lecho de celita y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre alúmina neutra eluyendo con 10% de MeOH:DCM para producir 0.020 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.30 (s, 9H), 4.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.55–7.71 (m, 4H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 12.71 (s, 1H). MS (*m/z*): 489.04 (M+H)<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo Comparativo 183

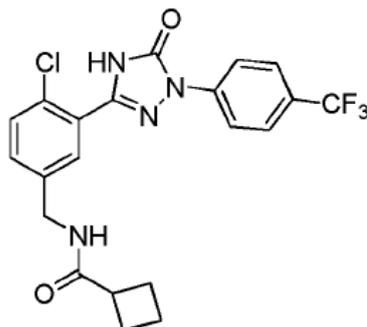
6-(Difluorometil)-5-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)nicotinonitrile



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito en el Ejemplo 83 mediante el uso de 5-ciano-2-(trifluorometil) nicotinoil isocianato (Intermediario 145, 0.900 g, 4.03 mmol), 2-(4-(trifluorometil)fenil) hidrazinacarboxilato de tert-butilo (Intermediario 53, 1.0 g, 3.63 mmol), TFA (10 mL), DCM (40 mL) para producir 0.350 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  7.45–7.56 (t,  $J$  = 53.4 Hz, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H), 8.20 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 13.01 (s, 1H); MS (m/z): 382.15 (M+H) $^+$ .

## 10 Ejemplo 184

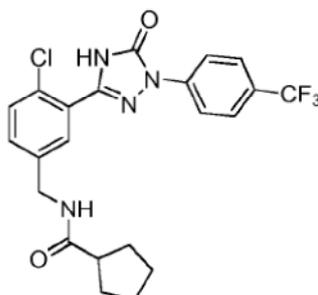
N-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)ciclobutanocarboxamida



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermediario 63, 0.100 g, 0.271 mmol), TEA (1.0 mL), DCM (10 mL), cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.041 g, 0.352 mmol) para producir 0.020 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  2.05 (m, 6H), 3.08 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.17 (m, 3H), 12.69 (s, 1H); MS (m/z): 451.07 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 185

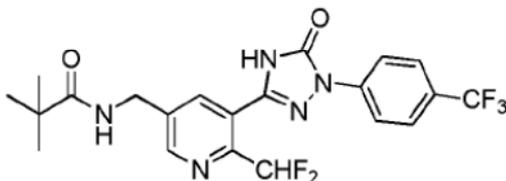
- 20 N-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)ciclopentanocarboxamida



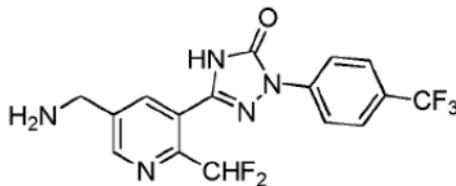
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 utilizando 3-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Intermediario 63, 0.100 g, 0.271 mmol), TEA (1.0 mL), TBTU (0.261 g, 0.813 mmol), THF: DMF (10 mL), ácido ciclopentanocarboxílico (0.061 g, 0.542 mmol) para producir 0.025 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.50–1.76 (m, 8H), 2.62 (s, 1H), 4.30 (d, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.40 (m, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (*m/z*): 465.08 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 186

10 *N*-((6-(Difluorometil)-5-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil)pivalamida



Etapa 1: Preparación de 3-(5-(Aminometil)-2-(difluorometil)piridin-3-il)-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



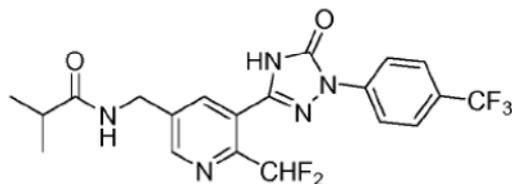
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 16 mediante el uso de 6-(difluorometil)-5-(5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il) nicotinonitrilo (Ejemplo 183, 0.050 g, 0.13 mmol), Ni Raney (cantidad catalítica), TEA (0.040 g, 0.39 mmol) en etanol (20 mL) para producir 0.50 g de la producto deseado.

20 Etapa 2: Preparación de *N*-((6-(difluorometil)-5-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil)pivalamida

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 3-(5-(aminometil)-2-(difluorometil)piridin-3-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (0.50 g, 0.12 mmol), cloruro de pivaloilo (0.018 g, 0.14 mmol), TEA (0.038 g, 0.37 mmol) en DCM (10 mL) para producir 0.010 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 1.18 (s, 9H), 4.38 (s, 2H), 7.24–7.63 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.61 (s, 1H); MS (*m/z*): 470.25 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 187

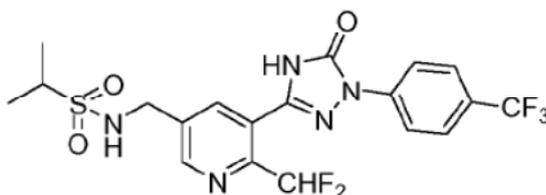
30 *N*-((6-(Difluorometil)-5-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil)isobutiramida



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 3-(5-(aminometil)-2-(difluorometil)piridin-3-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5 (4H)-ona (etapa 1 del Ejemplo 186, 0.50 g, 0.12 mmol), cloruro de isobutirilo (0.017 g, 0.15 mmol), TEA (0.042 g, 0.41 mmol) y DCM (10 mL) para producir 0.015 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.14–1.21 (m, 6H), 2.47 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 7.32–7.54 (m, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.09 (br s, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 8.70 (s, 1H); MS (m/z): 456.14 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 188

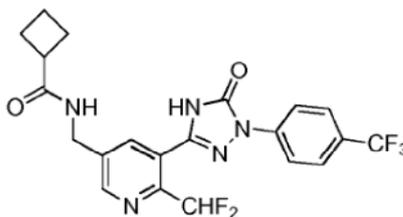
- 10 *N*-((6-(Difluorometil)-5-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil)propano-2-sulfonamida



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 3-(5-(aminometil)-2-(difluorometil)piridin-3-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5 (4H)-ona (etapa 1 del Ejemplo 186, 0.75 g, 0.19 mmol), cloruro de isopropil sulfonilo (0.042 g, 0.29 mmol), TEA (0.059 g, 0.58 mmol) y DCM (10 mL) para producir 0.012 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.32 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 7.26–7.66 (m, 3H), 8.08–8.11 (m, 3H), 8.65 (s, 1H); MS (m/z): 492.08 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 189

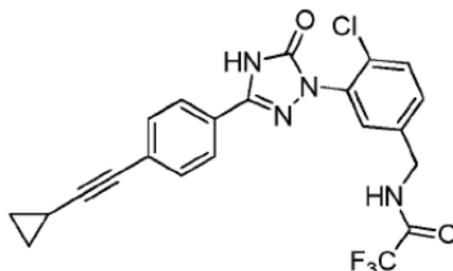
- 20 *N*-((6-(Difluorometil)-5-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil)ciclobutanocarboxamida



- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito en el Ejemplo 108 mediante el uso de 3-(5-(aminometil)-2-(difluorometil)piridin-3-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5 (4H)-ona (etapa 1 de Ejemplo 186, 0.75 g, 0.19 mmol), cloruro de ciclobutano carbonilo (0.035 g, 0.29 mmol), TEA (0.059 g, 0.58 mmol) y DCM (10 mL) para producir 0.020 g del producto deseado.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  1.89–2.29 (m, 7H), 4.45 (s, 2H), 7.31–7.52 (m, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H); MS (m/z): 468.26 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 190

*N*-(4-Cloro-3-(3-(4-(ciclopropiletinil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida

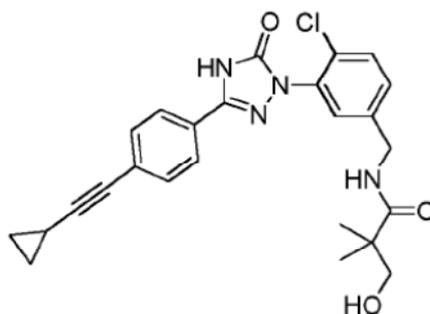


- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 usando *N*-(4-cloro-3-(3-(4-yodofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (Intermediario 146, 0.300 g, 0.568 mmol), etinilciclopropano (0.056 g, 0.852 mmol), TBAF (0.444 g, 1.72 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0.016 g, 0.022 mmol) y DMSO (3.0 mL) para producir 0.020 g del producto deseado.
- 10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.75 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.46–7.51 (m, 3H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 10.06 (m, 1H), 12–13 (br s, 1H). MS (m/z): 461.12 (M+H)<sup>+</sup>.

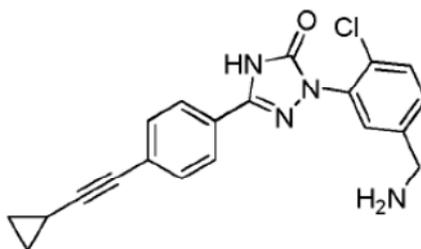
Ejemplo 191

*N*-(4-Cloro-3-(3-(4-(ciclopropiletinil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-3-Hidroxi-2,2-dimetilpropanamida

15



Etapa 1: Preparación de 1-(5-(Aminometil)-2-clorofenil)-3-(4-(ciclopropiletinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona



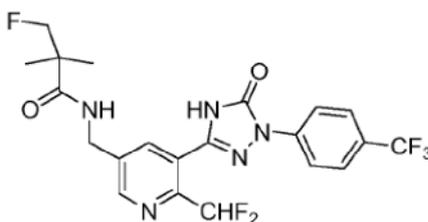
- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito en la etapa 2 del Intermediario 106 mediante el uso de *N*-(4-cloro-3-(3-(4-(ciclopropiletinil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (Ejemplo 190, 0.100 g), LiOH (0.100 g), agua (2.0 mL), THF (10.0 mL) para producir 0.050 g del producto deseado. MS (m/z): 365.83 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Preparación de *N*-(4-cloro-3-(3-(4-(ciclopropiletinil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-3-Hidroxi-2,2-dimetilpropanamida

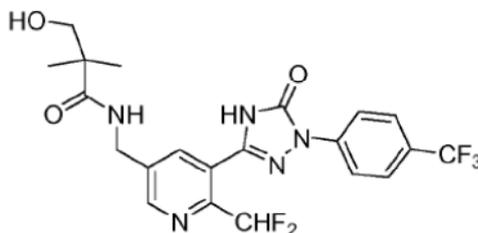
- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 107 mediante el uso de 1-(5-(aminometil)-2-clorofenil)-3-(4-(ciclopropiletinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (0.080 g, 0.228 mmol), DMF (5 mL), ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoico (0.040 g, 0.342 mmol), BOP (0.151 g, 0.342 mmol), TEA (2.0 mL) para producir 0.010 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.75 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 1.51 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 4.31 (br s, 2H), 4.85 (m, 1H), 7.37–7.50 (m, 3H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.77–7.83 (m, 3H), 8.11 (br s, 1H), 12.56 (s, 1H); MS (*m/z*): 465.07 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 192

- 10 3-Fluoro-*N*-((6-(difluorometil)-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil)-2,2-dimetilpropanamida



- 15 Etapa 1: Preparación de *N*-((6-(difluorometil)-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil)-3-Hidroxi-2,2-dimetilpropanamida



- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito en el Ejemplo 107 mediante el uso de 3-(5-(aminometil)-2-(difluorometil)piridin-3-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona (etapa del Ejemplo 186, 0.130 g, 0.33 mmol), DMF (5 mL), ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoico (0.060 g, 0.50 mmol), BOP (0.224 g, 0.50 mmol), TEA (2.0 mL) para producir 0.070 g del producto deseado. MS (*m/z*): 486.22 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Preparación de 3-fluoro-*N*-((6-(difluorometil)-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil)-2,2-dimetilpropanamida

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el descrito en la etapa 2 del Ejemplo 134 mediante el uso de *N*-((6-(difluorometil)-5-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida (0.060 g, 0.12 mmol), DAST (0.060 g, 0.37 mmol), DCM (10 mL) para producir 0.005 g del producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>): δ 0.80 (br s, 6H), 4.22 (br s, 1H), 4.38–4.42 (m, 3H), 7.41–7.66 (m, 3H), 7.95 (br s, 1H), 8.08–8.11 (m, 2H), 8.61 (s, 1H); MS (*m/z*): 488.23 (M+H)<sup>+</sup>.

Actividad farmacológica

- 30 Protocolo *In vitro* para la selección de inhibidores de mPGES-1:

- 35 La mPGES-1 (Prostaglandina E sintasa 1 microsomal) es una enzima microsomal que convierte PGH<sub>2</sub> de sustrato endoperóxido (prostaglandina H<sub>2</sub>) a producto de PGE<sub>2</sub> (prostaglandina E<sub>2</sub>) por isomerización en presencia de glutatión reducido (GSH). Los inhibidores de mPGES-1 fueron seleccionados estableciendo su capacidad para inhibir la formación de PGE<sub>2</sub> desde PGH<sub>2</sub> en presencia de mPGES-1 utilizando un método de detección basado en anticuerpos anti-PGE<sub>2</sub>. La mPGES-1 humana recombinante se generó internamente por la expresión en células CHO (Ouellet M et al (2002), Protein Expression and Purification 26: 489–495). El ensayo se configuró usando

5 fracciones microsomales crudas en una concentración de proteína de 40–60 µg/mL. Los compuestos de prueba se prepararon en 100% de sulfóxido de dimetilo (DMSO) para obtener solución de reserva 20 mM y luego diluido usando regulador de ensayo que comprende un regulador de fosfato de potasio 0.1 M con EDTA 2 mM. La concentración final de DMSO en la reacción fue 0.5% (v/v). Los controles negativos comprendían todos los reactivos de ensayo excepto la enzima. Los controles positivos comprendían los reactivos de ensayo en ausencia de cualquier inhibidor. Los compuestos de prueba se incubaron durante 10 minutos en regulador de ensayo que contenía 2.5 mM de GSH y mPGES–1 de la enzima seguido por adición de PGH<sub>2</sub> a una concentración de 15 µM durante 1 minuto. La reacción se detuvo mediante la adición de cloruro de estaño (11 mg/mL) y se midieron los niveles de PGE<sub>2</sub> (Masse F et al (2005), Journal of Biomolecular Screening 10(6) 599–605; Goedken RE et al (2008), Journal of Biomolecular Screening 13(7): 619–625) mediante el kit HTRF (CisBio)).

10 La inhibición de la actividad enzimática de mPGES–1 se midió utilizando el porcentaje de reacción que se produce en el control positivo. Las curvas de respuesta de concentración se representaron usando el porcentaje de inhibición de reacción enzimática máxima. El valor de IC<sub>50</sub> se calculó a partir de la curva de respuesta de la concentración por análisis de regresión no lineal usando el software GraphPad PRISM.

15 Los compuestos preparados se probaron usando el procedimiento de ensayo anterior y los resultados obtenidos se dan en la Tabla 1. El porcentaje de inhibición a concentraciones de 1.0 µM, 3.0 µM o 10.0 µM se dan en la tabla junto con detalles de IC<sub>50</sub> (nM) para ejemplos seleccionados. Los compuestos preparados se probaron usando el procedimiento de ensayo anterior y se encontró que tenían IC<sub>50</sub> de menos de 200 nM, preferiblemente menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 50 nM o más preferiblemente menos de 20 nM.

20 Los valores de IC<sub>50</sub> (nM) de algunos de los compuestos se exponen en la Tabla 1, en donde "A" se refiere a un valor de IC<sub>50</sub> de menos de 50 nM, "B" se refiere a valor de IC<sub>50</sub> en el rango de 50.01 a 100.0 nM y "C" se refiere a valores de IC<sub>50</sub> de más de 100 nM.

Tabla 1:

Sr. No.	Ejemplo No.	Porcentaje de inhibición en			IC <sub>50</sub> (nM)
		1 µM	3 µM	10 µM	
1.	Ejemplo 1	9.32	–	68.18	–
2.	Ejemplo 2	17.97	–	18.97	–
3.	Ejemplo 3	88.90	96.79	–	A
4.	Ejemplo 4	46.43	–	69.70	–
5.	Ejemplo 5	91.83	–	86.21	A
6.	Ejemplo 6	83.89	–	87.67	A
7.	Ejemplo 7	89.12	–	95.25	A
8.	Ejemplo 8	84.86	–	87.24	B
9.	Ejemplo 9	1.53	–	23.19	–
10.	Ejemplo 10	84.88	–	91.21	A
11.	Ejemplo 11	2.34	–	71.72	–
12.	Ejemplo 12	84.76	–	87.54	A
13.	Ejemplo 13	86.27	–	90.42	C
14.	Ejemplo 14	95.99	–	95.82	B
15.	Ejemplo 15	64.15	–	83.79	–
16.	Ejemplo 16	40.88	–	92.28	–
17.	Ejemplo 17	2.52	–	44.08	–
18.	Ejemplo 18	56.23	–	98.10	–
19.	Ejemplo 19	5.11	–	29.66	–
20.	Ejemplo 20	22.37	–	87.36	–
21.	Ejemplo 21	76.06	–	91.78	–

ES 2 563 191 T3

22.	Ejemplo 22	39.26	—	99.73	—
23.	Ejemplo 23	13.25	—	52.94	—
24.	Ejemplo 24	70.96	—	83.09	—
25.	Ejemplo 25	74.44	—	88.92	C
26.	Ejemplo 26	80.56	—	88.14	C
27.	Ejemplo 27	72.84	—	97.54	—
28.	Ejemplo 28	72.22	—	95.51	—
29.	Ejemplo 29	79.21	—	85.78	C
30.	Ejemplo 30	89.60	—	94.52	A
31.	Ejemplo 31	96.88	—	98.63	B
32.	Ejemplo 32	88.85	—	93.97	B
33.	Ejemplo 33	89.42	—	96.78	A
34.	Ejemplo 34	70.73	—	92.28	—
35.	Ejemplo 35	37.43	—	59.15	—
36.	Ejemplo 36	97.34	—	98.90	A
37.	Ejemplo 37	50.96	—	94.31	—
38.	Ejemplo 38	87.36	—	84.91	B
39.	Ejemplo 39	90.06	—	96.37	B
40.	Ejemplo 40	89.05	—	90.68	A
41.	Ejemplo 41	58.81	—	87.08	—
42.	Ejemplo 42	96.55	—	99.65	A
43.	Ejemplo 43	98.58	—	99.05	A
44.	Ejemplo 44	97.37	—	99.03	A
45.	Ejemplo 45	81.65	—	90.11	A
46.	Ejemplo 46	59.77	—	72.09	—
47.	Ejemplo 47	89.46	—	96.51	A
48.	Ejemplo 48	98.33	—	100.00	A
49.	Ejemplo 49	89.15	—	96.34	A
50.	Ejemplo 50	95.32	—	99.85	B
51.	Ejemplo 51	88.29	—	85.96	A
52.	Ejemplo 52	96.44	—	98.34	A
53.	Ejemplo 53	82.70	—	97.89	A
54.	Ejemplo 54	89.36	—	97.50	B
55.	Ejemplo 55	80.95	91.85	—	A
56.	Ejemplo 56	98.08	—	98.54	A
57.	Ejemplo 57	98.73	98.55	—	A
58.	Ejemplo 58	95.20	—	97.32	B
59.	Ejemplo 59	93.91	—	96.80	A
60.	Ejemplo 60	95.39	—	93.07	A
61.	Ejemplo 61	92.44	—	96.85	A

ES 2 563 191 T3

62.	Ejemplo 62	97.77	—	98.29	A
63.	Ejemplo 63	92.41	—	94.79	A
64.	Ejemplo 64	28.94	—	63.78	—
65.	Ejemplo 65	75.45	—	94.48	—
66.	Ejemplo 66	87.85	—	98.83	C
67.	Ejemplo 67	72.71	—	96.32	—
68.	Ejemplo 68	97.39	—	96.41	A
69.	Ejemplo 69	86.44	—	89.11	C
70.	Ejemplo 70	0.55	—	6.63	—
71.	Ejemplo 71	12.95	—	17.88	—
72.	Ejemplo 72	99.24	99.05	—	A
73.	Ejemplo 73	92.38	—	92.43	A
74.	Ejemplo 74	93.25	—	98.71	B
75.	Ejemplo 75	99.07	—	98.31	A
76.	Ejemplo 76	95.62	—	95.38	A
77.	Ejemplo 77	93.21	—	98.06	B
78.	Ejemplo 78	99.94	—	99.88	A
79.	Ejemplo 79	99.14	—	97.14	A
80.	Ejemplo 80	96.99	—	97.10	A
81.	Ejemplo 81	99.76	—	98.05	A
82.	Ejemplo 82	98.26	—	98.96	A
83.	Ejemplo 83	97.49	—	99.86	A
84.	Ejemplo 84	98.81	—	99.51	A
85.	Ejemplo 85	22.58	—	69.28	—
86.	Ejemplo 86	79.87	—	96.68	C
87.	Ejemplo 87	93.36	—	99.19	B
88.	Ejemplo 88	3.34	—	39.18	—
89.	Ejemplo 89	95.30	—	99.06	A
90.	Ejemplo 90	81.74	—	97.20	C
91.	Ejemplo 91	66.15	—	94.31	—
92.	Ejemplo 92	76.02	—	99.37	C
93.	Ejemplo 93	96.83	—	99.60	A
94.	Ejemplo 94	87.02	—	100.00	c
95.	Ejemplo 95	98.71	—	99.04	A
96.	Ejemplo 96	52.25	—	68.70	—
97.	Ejemplo 97	20.19	—	6.88	—
98.	Ejemplo 98	97.52	—	99.45	A
99.	Ejemplo 99	95.30	—	98.55	A
100.	Ejemplo 100	99.97	—	98.56	A
101.	Ejemplo 101	94.97	—	98.18	A

ES 2 563 191 T3

102.	Ejemplo 102	96.52	-	98.03	A
103.	Ejemplo 103	19.92	-	51.12	-
104.	Ejemplo 104	96.91	-	99.50	A
105.	Ejemplo 105	73.88	-	95.96	C
106.	Ejemplo 106	92.03	-	96.77	C
107.	Ejemplo 107	56.07	-	90.50	-
108.	Ejemplo 108	89.82	-	99.72	C
109.	Ejemplo 109	97.10	-	97.15	B
110.	Ejemplo 110	47.19	-	95.07	-
111.	Ejemplo 111	87.20	-	96.15	A
112.	Ejemplo 112	99.53	-	99.83	A
113.	Ejemplo 113	99.30	-	99.06	A
114.	Ejemplo 114	99.06	-	98.39	A
115.	Ejemplo 115	96.49	-	98.22	A
116.	Ejemplo 116	97.97	-	95.50	A
117.	Ejemplo 117	67.93	-	95.02	-
118.	Ejemplo 118	76.25	-	87.82	C
119.	Ejemplo 119	88.70	-	94.30	A
120.	Ejemplo 120	11.45	-	46.01	-
121.	Ejemplo 121	16.28	-	72.53	-
122.	Ejemplo 122	92.22	-	93.49	A
123.	Ejemplo 123	93.78	-	100.00	A
124.	Ejemplo 124	27.96	-	88.96	-
125.	Ejemplo 125	79.87	-	94.99	-
126.	Ejemplo 126	100.00	-	99.29	A
127.	Ejemplo 127	32.43	-	58.48	-
128.	Ejemplo 128	91.83	-	89.35	A
129.	Ejemplo 129	93.50	-	92.14	A
130.	Ejemplo 130	96.56	-	97.79	B
131.	Ejemplo 131	100.00	-	99.23	A
132.	Ejemplo 132	91.76	-	89.83	A
133.	Ejemplo 133	98.00	-	97.89	A
134.	Ejemplo 134	91.45	-	93.88	A
135.	Ejemplo 135	92.26	-	98.89	A
136.	Ejemplo 136	95.06	-	94.79	A
137.	Ejemplo 137	93.36	-	93.06	A
138.	Ejemplo 138	93.30	-	92.91	A
139.	Ejemplo 139	93.94	-	99.06	A
140.	Ejemplo 140	97.36	-	98.11	A
141.	Ejemplo 141	97.57	-	97.48	A

ES 2 563 191 T3

142.	Ejemplo 142	97.25	-	93.98	A
143.	Ejemplo 143	99.21	-	90.70	A
144.	Ejemplo 144	97.49	-	92.73	A
145.	Ejemplo 145	94.24	-	98.86	A
146.	Ejemplo 146	100.00	-	99.73	A
147.	Ejemplo 147	98.64	-	97.61	A
148.	Ejemplo 148	98.91	-	97.78	A
149.	Ejemplo 149	98.34	-	94.61	A
150.	Ejemplo 150	98.38	-	99.52	A
151.	Ejemplo 151	64.96	-	95.89	-
152.	Ejemplo 152	96.01	-	100.00	A
153.	Ejemplo 153	93.94	-	99.65	B
154.	Ejemplo 154	95.18	-	100.00	A
155.	Ejemplo 155	99.74	-	97.08	A
156.	Ejemplo 156	98.50	-	99.25	A
157.	Ejemplo 157	98.54	-	96.46	A
158.	Ejemplo 158	99.05	-	99.70	A
159.	Ejemplo 159	75.40	-	96.76	C
160.	Ejemplo 160	96.62	-	97.33	A
161.	Ejemplo 161	98.04	-	99.36	A
162.	Ejemplo 162	99.35	-	99.33	A
163.	Ejemplo 163	91.82	-	98.66	A
164.	Ejemplo 164	98.30	-	97.19	A
165.	Ejemplo 165	97.91	-	99.51	A
166.	Ejemplo 166	99.68	-	100.00	A
167.	Ejemplo 167	99.03	-	98.43	A
168.	Ejemplo 168	100.00	-	98.89	A
169.	Ejemplo 169	95.54	-	99.17	C
170.	Ejemplo 170	99.83	-	98.87	A
171.	Ejemplo 171	95.22	-	99.60	A
172.	Ejemplo 172	91.86	-	99.04	C
173.	Ejemplo 173	96.77	-	98.95	A
174.	Ejemplo 174	99.90	-	100.00	A
175.	Ejemplo 175	99.44	-	99.44	A
176.	Ejemplo 176	45.84	-	89.54	-
177.	Ejemplo 177	29.89	-	71.07	-
178.	Ejemplo 178	42.72	-	91.55	-
179.	Ejemplo 179	50.59	-	95.17	-
180.	Ejemplo 180	72.34	-	92.51	C
181.	Ejemplo 181	88.24	-	94.28	A

182.	Ejemplo 182	92.94	–	94.05	A
183.	Ejemplo 183	41.55	–	85.5	–
184.	Ejemplo 184	98.59	–	94.26	A
185.	Ejemplo 185	96.06	–	98.3	A
186.	Ejemplo 186	96.84	–	98.02	A
187.	Ejemplo 187	98.63	–	97.51	A
188.	Ejemplo 188	89.49	–	99.32	B
189.	Ejemplo 189	96.17	–	98.48	A
190.	Ejemplo 190	100	–	100	A
191.	Ejemplo 191	93.5	–	100	C
192.	Ejemplo 192	99.3	–	99.31	A

#### Detección de inhibidores de mPGES–1 utilizando el ensayo basado en células A549

5 La inhibición de la enzima mPGES–1 en la línea celular A549 se monitorizó como inhibición de liberación de PGE<sub>2</sub> inducida por IL–1 $\beta$ . Las células A549 se mantuvieron en medio DMEM con 10% de FBS y 1% de solución de Penicilina–Estreptomicina en 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C. Las células fueron sembradas 24 h antes del ensayo en placas de 96 pozos en DMEM que contenía 1% de Penicilina–Estreptomicina y 2% de FBS a fin de obtener ~ 40,000 células por pozo en el día de experimento. El ensayo se llevó a cabo en un volumen total de 200  $\mu$ L. Los compuestos de prueba se disolvieron en dimetil sulfoxido de dimetilo (DMSO) para preparar la solución madre 2 mM y luego se diluyeron usando DMEM simple. La concentración final de DMSO en la reacción fue de 0.55% (v/v). Las células se

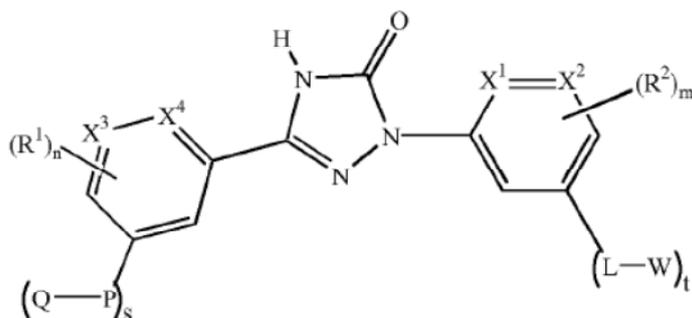
10 trataron con compuestos de prueba durante 30 minutos seguido de la adición de IL– $\beta$  a una concentración final de 10 ng/mL durante 16–20 h. Las placas fueron entonces sometidas a centrifugación a 1000 rpm durante 10 min a 4°C. Se recogieron los sobrenadantes y se analizaron mediante la adición de conjugado con criptato de PGE<sub>2</sub>–D2 y anti–PGE<sub>2</sub> suministrados por el kit de CisBio HTRF en una placa de Blackwell EIA/RIA de 96 pozos de media zona. La placa de ensayo se incubó durante la noche a 4–5°C antes de ser leída en un lector de placas HTRF de Artemis

15 (K–101) (Japón) y los niveles de PGE<sub>2</sub> calculados por extrapolación a partir de la curva estándar.

Las curvas de respuesta de concentración se representaron como porcentaje de la respuesta máxima obtenida en ausencia de antagonista de prueba. El valor de IC<sub>50</sub> se calculó a partir de la curva de respuesta de concentración por análisis de regresión no lineal usando el software GraphPad PRISM.

## Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (II)



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en donde,

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  se seleccionan cada uno independientemente de CH y N;

cada ocurrencia de L se selecciona independientemente de  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$  y  $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2-$ ;

cada ocurrencia de P se selecciona independientemente de  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$  y  $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2-$ ;

10 cada ocurrencia de Q se selecciona independientemente de  $\text{C}_{1-8}$ alquilo, halo $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{1-8}$ alcoxi $\text{C}_{1-8}$ alquilo, hidroxi $\text{C}_{1-8}$ alquilo, carboxilo $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{3-12}$ cicloalquilo,  $\text{C}_{6-14}$ arilo, heterociclilo de 3–15 miembros, y heteroarilo de 5–14 miembros;

cada ocurrencia de W se selecciona independientemente de isopropilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il y ciclopropil;

15 cada ocurrencia de  $\text{R}^1$  se selecciona independientemente de halógeno ciano,  $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{1-8}$ alcoxi, halo $\text{C}_{1-8}$ alcoxi $\text{C}_{1-8}$ alquilo, halo $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, heterociclilo $\text{C}_{1-8}$ alquilo de 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo $\text{C}_{1-8}$ alquilo de 5 miembros, y  $-\text{C}\equiv\text{CR}$ ;

cada ocurrencia de  $\text{R}^2$  se selecciona independientemente de halógeno ciano,  $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{1-8}$ alcoxi, halo $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}$  y  $-\text{C}\equiv\text{CR}$ ;

cada ocurrencia de R se selecciona independientemente de  $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{3-12}$ cicloalquilo, y  $\text{C}_{6-14}$ arilo;

20 “m” es un entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive;

“n” es un entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive;

“s” es un entero que varía de 0 a 1, ambos inclusive; y

“t” es un entero que varía de 0 a 1, ambos inclusive;

con la condición de que (i) “s” y “t” no son “0” simultáneamente, y (ii) “m” y “n” no son “0” simultáneamente.

25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son CH.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde

cada ocurrencia de  $\text{R}^1$  es independientemente ciano, Cl, F,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ , (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, ciclopropilo, (pirrolidin-1-il)metilo, 4-metiltiofenilo, 5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metilo, 3,3-dimetilbut-1-inoilo, 2-ciclopropiletinilo, (2,5-diclorofenil)etinilo, (4-cloro-2-fluorofenil)etinilo, (3-cloro-2-fluorofenil)etinilo, (3-(Trifluorometil)fenil)etinilo o (2-cloro-4-(Trifluorometil)fenil)etinilo; y “n” es 1 o 2.

30

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

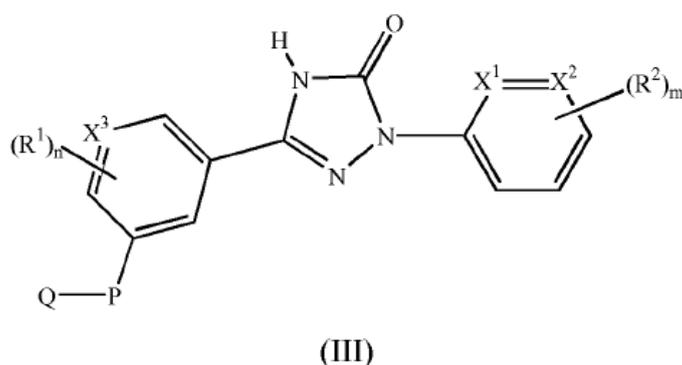
cada ocurrencia de  $R^2$  es independientemente ciano, Cl, F,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ , 3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, ciclopropanocarboxamido, 3,3-dimetilbut-1-inoilo, 2-ciclopropiletinilo,  $-CONH-[3-(Trifluorometil)fenil]$ ,  $-CONH-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]$  o  $-CONH-[3-(difluorometil)fenil]$ ; y "m" es 1 o 2.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

- 5 Q es isopropilo, *tert-butilo*, trifluorometilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo, 1-Hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-fluorofenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran-2-ilo, (S)-tetrahidrofuran-2-ilo, (R)-tetrahidrofuran-2-ilo, isoxazolilo o 1-metil-1H imidazol-2-ilo; "s" es 1; y "t" es 0.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que "t" es 1; y "s" es 0.

- 10 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula (III)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde,

$X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  se seleccionan cada uno independientemente de CH y N;

- 15 P se selecciona de  $-CH_2NHC(O)-$  y  $-CH_2NHS(O)_2-$ ;

Q se selecciona de  $C_{1-8}$ alquilo, halo $C_{1-8}$ alquilo,  $C_{1-8}$ alcoxi $C_{1-8}$ alquilo, hidroxio $C_{1-8}$ alquilo, carboxilo $C_{1-8}$ alquilo,  $C_{3-12}$ cicloalquilo,  $C_{6-14}$ arilo, heterociclilo de 3-15 miembros, y heteroarilo de 5-14 miembros;

cada ocurrencia de  $R^1$  se selecciona independientemente de halógeno ciano,  $C_{1-8}$ alquilo,  $C_{1-8}$ alcoxi, halo $C_{1-8}$ alquilo y  $C_{3-6}$ cicloalquilo;

- 20 cada ocurrencia de  $R^2$  se selecciona independientemente de halógeno ciano,  $C_{1-8}$ alquilo,  $C_{1-8}$ alcoxi, halo $C_{1-8}$ alquilo,  $C_{3-6}$ cicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros,  $-C(O)NHR$ ,  $-NHC(O)R$ ,  $-S(O)_2NHR$  y  $-C\equiv CR$ ;

cada ocurrencia de R se selecciona independientemente de  $C_{1-8}$ alquilo,  $C_{3-12}$ cicloalquilo, y  $C_{6-14}$ arilo;

"m" es un entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive; y

"n" es un entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive;

- 25 con la condición de que "m" y "n" no son simultáneamente "0".

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde  $X^1$ ,  $X^2$ , y  $X^3$  son CH.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde

cada  $R^1$  es, independientemente ciano, Cl, F,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $CH_3$  o ciclopropil;

cada  $R^2$  es, independientemente ciano, Cl, F,  $CH_3$ ,  $CF_3$  o  $OCH_3$ ;

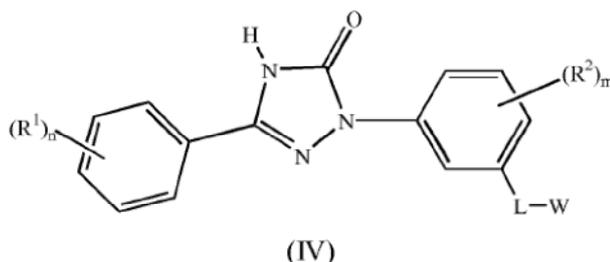
- 30 P es  $-CH_2NHC(O)-$ ;

“m” es 1 o 2;

“n” es 0, 1 o 2; y

5 Q es isopropilo, *tert-butilo*, trifluorometilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo, 1-Hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-fluorofenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran-2-ilo, (S)-tetrahidrofuran-2-ilo, (R)-tetrahidrofuran-2-ilo, isoxazolilo o 1-metil-1H-imidazol-2-ilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula (IV)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde,

10 L se selecciona de  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$  y  $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2-$ ;

W se selecciona de isopropilo, *tert-butilo*, trifluorometilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1-Hidroxi-2-metilpropan-2-ilo y ciclopropil;

15 cada ocurrencia de  $\text{R}^1$  se selecciona independientemente de halógeno ciano,  $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{1-8}$ alcoxi, halo $\text{C}_{1-8}$ alcoxi, halo $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, heterociclilo $\text{C}_{1-8}$ alquilo de 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo $\text{C}_{1-8}$ alquilo de 5 miembros, y  $-\text{C}\equiv\text{CR}$ ;

cada ocurrencia de  $\text{R}^2$  se selecciona independientemente de halógeno ciano,  $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{1-8}$ alcoxi y halo $\text{C}_{1-8}$ alquilo;

cada ocurrencia de R se selecciona independientemente de  $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{3-12}$ cicloalquilo, y  $\text{C}_{6-14}$ arilo;

“m” es un entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive; y

20 “n” es un entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive;

con la condición de que “m” y “n” no son simultáneamente “0”.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde

25 cada ocurrencia de  $\text{R}^1$  es independientemente Cl, F,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ , 3,3-dimetilbut-1-inoilo, 2-ciclopropiletinilo, (2,5-diclorofenil)etinilo, (4-cloro-2-fluorofenil)etinilo, 3-cloro-2-fluorofenil)etinilo, 3-(Trifluorometil)fenil)etinilo o 2-cloro-4-(Trifluorometil)fenil)etinilo;

cada ocurrencia de  $\text{R}^2$  es independientemente Cl, F,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$  o  $\text{OCH}_3$ ;

L es  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ ;

“m” es 1 o 2;

“n” es 0, 1 o 2; y

30 W es isopropilo, *tert-butilo*, trifluorometilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1-Hidroxi-2-metilpropan-2-ilo o ciclopropil.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de

4-(3-(2-Cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxi-N-(3-(Trifluorometil)fenil)benzamida;

- N*-(4-Cloro-3-(1-(4-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)ciclopropanocarboxamida;
- 4-(3-(2-Cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-2-metoxibenzamida;
- 5 *N*-(4-Cloro-3-(1-(4-(ciclopropanocarboxamido)-3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)ciclopropanocarboxamida;
- 4-(3-(2-Cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(3-(difluorometil) fenil)-2-metoxibenzamida;
- 10 4-(3-(2-Cloro-5-(ciclopropanocarboxamidometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*-(3-(Trifluorometil) fenil)benzamida;
- N*-(4-Cloro-3-(3-(4-((2,5-diclorofenil)etinil)-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanocarboxamida;
- N*-(4-Cloro-3-(3-(4-((4-cloro-2-fluorofenil)etinil)-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanocarboxamida;
- 15 *N*-(4-Cloro-3-(3-(2-fluoro-4-((3-(Trifluorometil)fenil)etinil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanocarboxamida;
- N*-(4-Cloro-3-(3-(4-((3-cloro-2-fluorofenil)etinil)-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanocarboxamida;
- 20 *N*-(4-Cloro-3-(3-(4-((2-cloro-4-(Trifluorometil)fenil)etinil)-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanocarboxamida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-2-fluoro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(2,4-difluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-2-fluoro-3-(1-(4-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- 25 *N*-(4-Cloro-2-fluoro-3-(3-(2-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-fluorobencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(4-cianofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-fluorobencil)pivalamida;
- 30 *N*-(4-Cloro-3-(3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanocarboxamida;
- N*-(4-Cloro-3-(3-(2-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)ciclopropanocarboxamida;
- N*-(4-Cloro-2-fluoro-3-(5-oxo-3-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida;
- 35 *N*-(4-Cloro-2-fluoro-3-(5-oxo-1-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-2-fluoro-3-(5-oxo-1-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- 40 *N*-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;

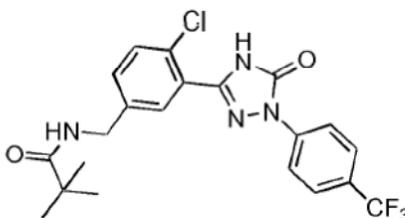
- (R)-N-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;
- N-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)ciclopropanosulfonamida;
- N-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2-fluorobenzamida;
- 5 N-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)isoxazol-5-carboxamida;
- N-(3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbencil)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- (R)-N-(2,4-Dimetil-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;
- 10 N-(3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbencil)pivalamida;
- (S)-N-(4-Cloro-3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;
- N-(4-Cloro-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;
- 15 N-(4-Cloro-2-fluoro-3-(4,5-dihidro-3-(4-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil) pivalamida;
- N-(4-Cloro-3-(3-(4-(2-ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)-2-fluorobencil)pivalamida;
- N-(4-Cloro-2-fluoro-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- N-(4-Cloro-2-fluoro-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- 20 N-(4-Cloro-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-3-Hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;
- N-(4-Cloro-3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- (R)-N-(4-cloro-2-fluoro-5-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-2,4-triazol-3-il)bencil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;
- 25 N-(4-Cloro-3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-3-metoxi-2,2-dimetilpropanamida;
- N-(4-Cloro-3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- N-(4-Cloro-5-(1-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)pivalamida;
- N-(4-Cloro-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxibencil)pivalamida;
- 30 N-(4-Cloro-2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil) pivalamida;
- N-(4-Cloro-2-fluoro-5-(1-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil) pivalamida;
- N-(2,4-Dicloro-5-(3-(4-(2-ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida;
- 35 N-(4-Cloro-5-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)pivalamida;
- N-(4-Cloro-5-(1-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)-2-fluorobenzamida;
- N-(4-Cloro-2-fluoro-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencil)isobutiramida;
- N-(4-Cloro-5-(1-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)-3-fluoro-2,2-dimetilpropanamida;
- 40 N-(4-Cloro-5-(1-(3-cloro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil)pivalamida;

- N*-(4-Cloro-5-(3-(4-(2-ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)-2-fluorobencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-2-fluoro-5-(4,5-dihidro-3-(4-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- 5 *N*-(4-Cloro-3-(1-(3-cloro-4-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(3-(4-(2-ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(3-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(4,5-dihidro-3-(4-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)isobutiramida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)isobutiramida;
- 10 *N*-(4-Cloro-3-(3-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(3-(3-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(3-(4-cloro-3-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(3-(4-fluoro-3-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida;
- 15 *N*-(4-Cloro-3-(3-(3-fluoro-4-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)isobutiramida;
- N*-(4-Cloro-3-(3-(4-(2-ciclopropiletinil)-3-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)isobutiramida;
- N*-(4-Cloro-3-(4,5-dihidro-5-oxo-3-(4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida;
- N*-(3-(3-(4-((2,2-Trifluoroetoxi)metil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)-4-clorobencil)pivalamida;
- 20 *N*-(4-Cloro-3-(4,5-dihidro-3-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)phcnil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(4-cloro-3-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(4-cloro-3-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)isobutiramida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(3-fluoro-5-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(4-cloro-3-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- 25 *N*-(4-Cloro-3-(1-(3-(Trifluorometil)-4-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(4-(Trifluorometil)-2-metilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(3-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(3-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)isobutyra mide;
- N*-(4-Cloro-3-{5-oxo-1-[4-(Trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il}bencil)propano-2-sulfonamida;
- 30 *N*-(4-Cloro-3-(1-(2-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- N*-(3-(4,5-Dihidro-1-(4-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbencil)isobutiramida;
- N*-(3-(1-(4-(2-Ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(3-(4-(2-ciclopropiletinil)-3-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(4-(2-ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)pivalamida;
- 35 *N*-(4-Cloro-3-(3-(4-(2-ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida;

- N*-(3-(1-(4-(2-Ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbencil)-3-fluoro-2,2-dimetilpropanamida;
- N*-(3-(1-(3-Fluoro-4-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,4-dimetilbencil) isobutiramida;
- 5 *N*-(4-Cloro-3-(4,5-dihidro-3-(4-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)metil)fenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil) pivalamida;
- N*-(4-Cloro-2-fluoro-3-(1-(3-fluoro-4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil) pivalamida;
- 10 *N*-(4-Cloro-3-(1-(4-cloro-3-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorobencil) pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-3-fluoro-2,2-dimetilpropanamida;
- N*-((6-Ciclopropil-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil) pivalamida;
- 15 *N*-(4-Cloro-3-(1-(4-(2-ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil) pivalamida;
- N*-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2-metilpropano-2-sulfonamida;
- N*-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)ciclobutanocarboxamida;
- N*-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)ciclopentanocarboxamida;
- 20 *N*-((6-(Difluorometil)-5-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil) pivalamida;
- N*-((6-(Difluorometil)-5-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil) isobutiramida;
- N*-((6-(Difluorometil)-5-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil) propano-2-sulfonamida;
- 25 *N*-((6-(Difluorometil)-5-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil) ciclobutanocarboxamida;
- N*-(4-Cloro-3-(3-(4-(ciclopropiletinil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- 30 *N*-(4-Cloro-3-(3-(4-(ciclopropiletinil)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-3-Hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;
- 3-Fluoro-*N*-((6-(difluorometil)-5-(1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metil)-2,2-dimetilpropanamida; y

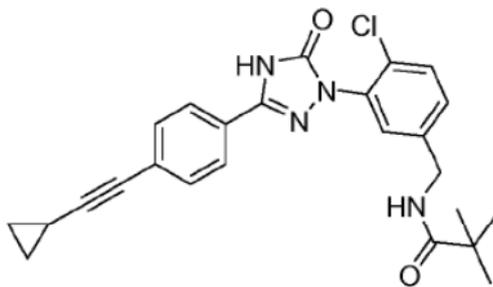
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 35 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



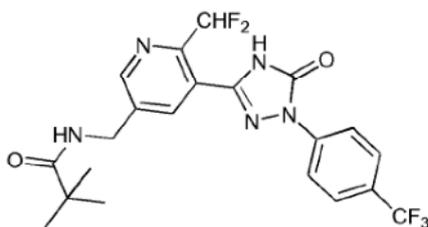
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de

*N*-(4-Cloro-3-(5-oxo-1-(4-(Trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida;  
*N*-(4-Cloro-3-(4,5-dihidro-3-(4-yodofenil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)bencil)pivalamida; y

10 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

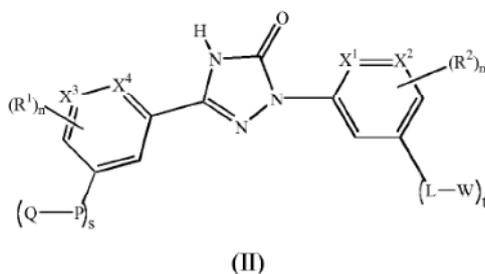
18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es un vehículo o diluyente.

15 19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome mediado por mPGES-1 en un sujeto.

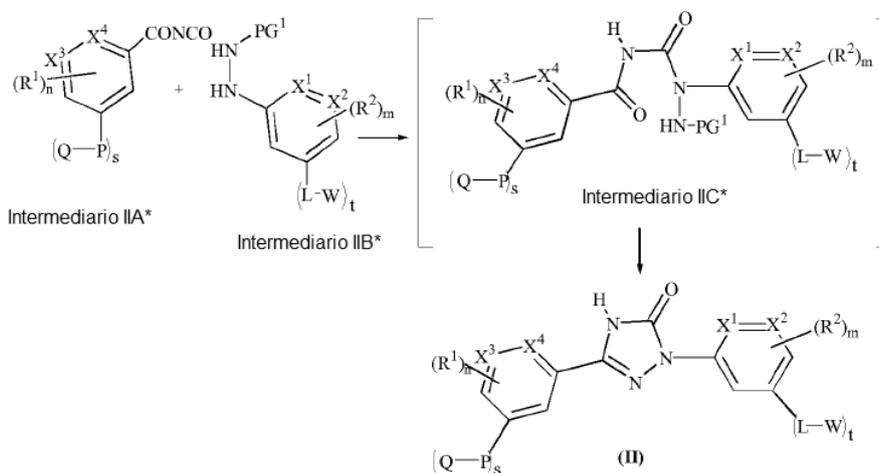
20 20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para uso en la prevención o tratamiento de la enfermedad, trastorno, síndrome o condición seleccionado del grupo que consiste de inflamación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, dolor, dolor inflamatorio, dolor crónico, dolor agudo, fiebre, migraña, dolor de cabeza, dolor de espalda baja, fibromialgia, trastornos miofasciales, infecciones virales, influenza, resfriado común, herpes zoster, hepatitis C, SIDA, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, dismenorrea, quemaduras, procedimientos quirúrgicos o dentales, síndrome de enfermedades malignas de hiperprostaglandina E, síndrome de Bartter clásico, sinovitis, aterosclerosis, gota, artritis, osteoartritis, artritis juvenil, artritis reumatoide, artritis reumatoide de inicio juvenil, fiebre reumática, espondilitis anquilosante, enfermedad de Hodgkin, lupus sistémico eritematoso, vasculitis, pancreatitis, nefritis, bursitis, conjuntivitis, iritis, escleritis, uveítis, curación de heridas, dermatitis, eczema, psoriasis, apoplejía, diabetes mellitus, cáncer, trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, trastornos alérgicos, rinitis, úlceras, colitis ulcerosa de leve a moderadamente activa, poliposis adenomatosa familiar, 25 enfermedad cardíaca coronaria, y sarcoidosis.

30 21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad, trastorno, síndrome o condición en donde la enfermedad, trastorno, síndrome o condición es dolor, dolor crónico, dolor agudo, dolor artrítico reumatoide o dolor osteoartítico.

22. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Intermediario IIA\*) con un compuesto de fórmula (Intermediario IIB\*) para formar un compuesto de fórmula (Intermediario IIC\*); y convertir el compuesto de fórmula (Intermediario IIC\*) a un compuesto de fórmula (II):



en donde,

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  se seleccionan cada uno independientemente de CH y N;

cada ocurrencia de L se selecciona independientemente de  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$  y  $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2-$ ;

10 cada ocurrencia de P se selecciona independientemente de  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$  y  $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2-$ ;

cada ocurrencia de Q se selecciona independientemente de  $\text{C}_{1-8}$ alquilo, halo $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{1-8}$ alcoxi $\text{C}_{1-8}$ alquilo, hidroxio $\text{C}_{1-8}$ alquilo, carboxilo $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{3-12}$ cicloalquilo,  $\text{C}_{6-14}$ arilo, heterociclilo de 3–15 miembros, y heteroarilo de 5–14 miembros;

15 cada ocurrencia de W se selecciona independientemente de isopropilo, *tert-butilo*, trifluorometilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il y ciclopropil;

cada ocurrencia de  $R^1$  se selecciona independientemente de halógeno ciano,  $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{1-8}$ alcoxi, halo $\text{C}_{1-8}$ alcoxi $\text{C}_{1-8}$ alquilo, halo $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, heterociclilo $\text{C}_{1-8}$ alquilo de 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo $\text{C}_{1-8}$ alquilo de 5 miembros, y  $-\text{C}\equiv\text{CR}$ ;

20 cada ocurrencia de  $R^2$  se selecciona independientemente de halógeno ciano,  $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{1-8}$ alcoxi, halo $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}$  y  $-\text{C}\equiv\text{CR}$ ;

cada ocurrencia de R se selecciona independientemente de  $\text{C}_{1-8}$ alquilo,  $\text{C}_{3-12}$ cicloalquilo, y  $\text{C}_{6-14}$ arilo;

$\text{PG}^1$  representa un grupo protector amina;

“m” es un entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive;

“n” es un entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive;

“s” es un entero que varía de 0 a 1, ambos inclusive; y

“t” es un entero que varía de 0 a 1, ambos inclusive;

con la condición de que (i) “s” y “t” no son “0” simultáneamente; y (ii) que “m” y “n” no son “0” simultáneamente.

- 5 23. El proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el isocianato de fórmula (Intermediario IIA\*) se obtiene a partir del correspondiente ácido, amida o un derivado de haluro de ácido.
24. El proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde un compuesto de fórmula (Intermediario IIA\*) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (Intermediario IIB\*) en DCM, tolueno o EDC.
25. El proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde Intermediario IIC\* no está aislado.
- 10 26. El proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde PG<sup>1</sup> es tert-butoxicarbonilo.
27. El proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde un compuesto de fórmula (Intermediario IIC\*) se convierte en compuesto de fórmula (II) utilizando un ácido orgánico.