

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 882**

51 Int. Cl.:

C07D 207/444	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/4164	(2006.01)	A61K 31/537	(2006.01)		
A61K 31/4178	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/4196	(2006.01)	A61K 31/5386	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)	A61K 31/541	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)	A61K 31/553	(2006.01)		
A61K 31/454	(2006.01)	A61P 1/04	(2006.01)		
A61K 31/4545	(2006.01)	A61P 9/10	(2006.01)		
A61K 31/46	(2006.01)	A61P 9/12	(2006.01)		
A61K 31/4725	(2006.01)	A61P 17/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2012 E 12843663 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2772482**

54 Título: **Derivado de azol**

30 Prioridad:

27.10.2011 JP 2011236487

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.05.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 568 882 T3

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

DESCRIPCIÓN**Derivado de azol****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto con un esqueleto de azol que tiene una acción antagónica contra el receptor V1b de arginina-vasopresina (AVP) y a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto como un ingrediente activo, en particular, a agentes para tratar o prevenir enfermedades tales como el trastorno del estado de ánimo (incluyendo depresión), trastorno de ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, trastornos alimenticios, hipertensión, enfermedad gastrointestinal, adicción a drogas, epilepsia, infarto cerebral, isquemia cerebral, edema cerebral, traumatismo craneal, inflamación, enfermedad relacionada con el sistema inmunitario, y alopecia.

15 Técnica anterior

La arginina-vasopresina (AVP) es un péptido compuesto de nueve aminoácidos que se biosintetiza principalmente en el hipotálamo e implicada estrechamente como una hormona de la pituitaria posterior en la regulación de la osmolaridad del plasma, la presión arterial, y el volumen de líquido corporal.

Los receptores de AVP se han clonado hasta ahora en tres subtipos, receptores V1a, V1b, y V2, todos los cuales son conocidos por ser receptores transmembrana de siete dominios. El receptor V2 está acoplado a Gs para aumentar el nivel de AMPc. El receptor V1a se acopla a Gq/11 para facilitar la respuesta a PI y aumentar el nivel de Ca intracelular. El receptor V1a se expresa en el cerebro, hígado, glándula suprarrenal, y músculo liso vascular, por ejemplo, y está implicado en la acción vasoconstrictora. Como lo está el receptor V1a, el receptor V1b también está acoplado a Gq/11 para facilitar la respuesta a PI (véanse los Documentos No de Patente 1 y 2). El receptor V1b se encuentra más comúnmente en la glándula pituitaria (expresada en 90% o más células secretoras de ACTH del lóbulo anterior) y se estima que participa en la secreción mediada por AVP de ACTH desde la pituitaria anterior. Aparte de en la glándula pituitaria, el receptor V1b se distribuye ampliamente en el cerebro y se produce en grandes cantidades, no sólo en el sistema de corteza límbica incluyendo el hipocampo, la amígdala y la corteza entorrinal, sino también en la corteza cerebral, el bulbo olfatorio, y los núcleos rafe que son los núcleos de origen del sistema nervioso serotoninérgico (véanse los Documentos No de Patente 3 y 4).

En los últimos años, se ha sugerido la participación del receptor V1b en el trastorno del estado de ánimo o el trastorno de ansiedad, y está siendo estudiada la utilidad de los antagonistas de los receptores V1b. Los ratones con el receptor V1b desactivado muestran un comportamiento con reducción de la agresividad (véase el Documento No de Patente 5). Además, la inyección de un antagonista de los receptores V1b en el área septal prolongó el tiempo pasado en los brazos abiertos (acción de tipo ansiolítico) en un ensayo del laberinto elevado (véase el Documento No de Patente 6). En los últimos años, se ha creado una 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona administrable periféricamente como un antagonista específico del receptor V1b (véanse los Documentos de Patente 1 a 3). Además, se ha informado que el compuesto 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona muestra acciones antidepresivas y ansiolíticas en una variedad de modelos animales (véanse los Documentos No de Patente 7 y 8). El compuesto descrito en el Documento de Patente 1 tiene una alta afinidad por el receptor V1b (de 1×10^{-9} moles/L a 4×10^{-9} moles/L) sobre el que actúa selectivamente; este compuesto, sin embargo, suscita antagonismo de AVP, AVP + CRF, y aumentos de ACTH inducidos mediante estrés por confinamiento.

Recientemente, se ha informado sobre antagonistas del receptor V1b que tienen estructuras diferentes a partir del compuesto de 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona y son derivados de quinazolin-4-ona (véanse los Documentos de Patente 4 y 10), derivados de β -lactámicos (véanse los Documentos de Patente 5 y 7), derivados de azinona/diazinona (véase el Documento de Patente 6), derivados de bencimidazolona (Documento de Patente 8), derivados de isoquinolinona (véanse los Documentos de Patente 9 y 10), derivados de piridopirimidin-4-ona (véase el Documento de Patente 11), derivados de pirrolo[1,2-a]pirazina (ver derivados documento de Patente 12), pirazolo [1,2-a] derivados de pirazina (véase el documento de patente 13), derivados de quinolina (véase el documento de Patente 14), derivados de tetrahydroquinolinsulfonamida (véase el Documento No de Patente 9), derivados de tiazol (véase el Documento no de Patente 10), y derivados sulfonamida (ver Documento No de Patente 11). Sin embargo, no se ha hecho mención de los compuestos descritos en la presente invención que tiene un esqueleto de azol.

Lista de referencias**60 Documentos de patente**

Documento de Patente 1: WO2001/055130
Documento de Patente 2: WO2005/021534
Documento de Patente 3: WO2005/030755

Documento de Patente 4: WO2006/095014
 Documento de Patente 5: WO2006/102308
 Documento de Patente 6: WO2006/133242
 Documento de Patente 7: WO2007/109098
 Documento de Patente 8: WO2008/025736
 Documento de Patente 9: WO2008/033757
 Documento de Patente 10: WO2008/033764
 Documento de Patente 11: WO2009/017236
 Documento de Patente 12: WO2009/130231
 Documento de Patente 13: WO2009/130232
 Documento de Patente 14: WO2011/09646

Documentos no de patente

Documento No de Patente 1: Sugimoto T, G Kawashima, J. Biol. Chem., 269, 27088-27092, 1994
 Documento No de Patente 2: Lolait S, M Brownstein, PNAS, 92, 6783-6787, 1995
 Documento No de Patente 3: Vaccari C, N Ostrowski, Endocrinology, 139, 5015-5033, 1998
 Documento No de Patente 4: Hernando F, J Burbach, Endocrinology, 142, 1659-1668, 2001
 Documento No de Patente 5: Wersinger SR, Toung WS, Mol. Psychiatry, 7, 975-984, 2002
 Documento No de Patente 6: Liebsch G, Engelmann H, Neurosci.Lett., 217, 101-104, 1996
 Documento No de Patente 7: Gal CS, Le Fur G, 300, JPET, 1122-1130, 2002
 Documento No de Patente 8: Griebel G, Soubrie P, PNAS, 99, 6370-6375, 2002
 Documento No de Patente 9: Jack D. Scott, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19, 21, 6018-6022, 2009
 Documento No de Patente 10: A Chris S, et. al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, 92-96, 2011
 Documento No de Patente 11: James B, et. al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, 3603-3607, 2011.

Compendio de la invención

Problema técnico

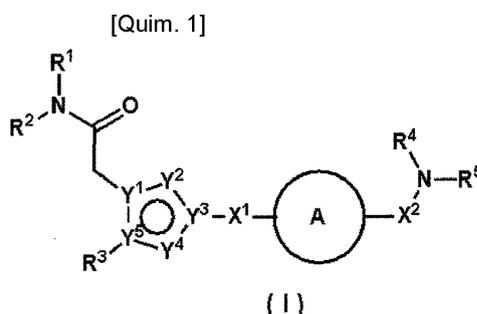
Un objeto de la presente invención es encontrar nuevos compuestos que tienen una acción antagónica del receptor V1b y proporcionar agentes para el tratamiento o la prevención de enfermedades tales como el trastorno del estado de ánimo (incluyendo depresión), trastorno de ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, trastornos alimenticios, hipertensión, enfermedad gastrointestinal, adicción a las drogas, epilepsia, infarto cerebral, isquemia cerebral, edema cerebral, traumatismo craneal, inflamación, enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, y alopecia.

Solución al problema

Como resultado de diligentes estudios, los autores de la presente invención han descubierto nuevos compuestos con un nuevo esqueleto de azol que tienen una acción antagónica del receptor V1b (los compuestos se denominan en lo sucesivo "derivados de azol") y esto ha llevado a la realización de la presente invención.

Por lo tanto, la presente invención incluye las siguientes realizaciones:

(1) un derivado de azol representado por la Fórmula (I):



[en la Fórmula (I),

R¹ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₅ (el alquilo C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en hidróxido, átomos de halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-

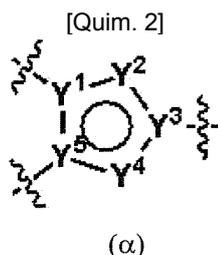
C₇, y alcoxi C₁-C₅), cicloalquilo C₃-C₇, o heterociclo saturado de 4 a 8 miembros;

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

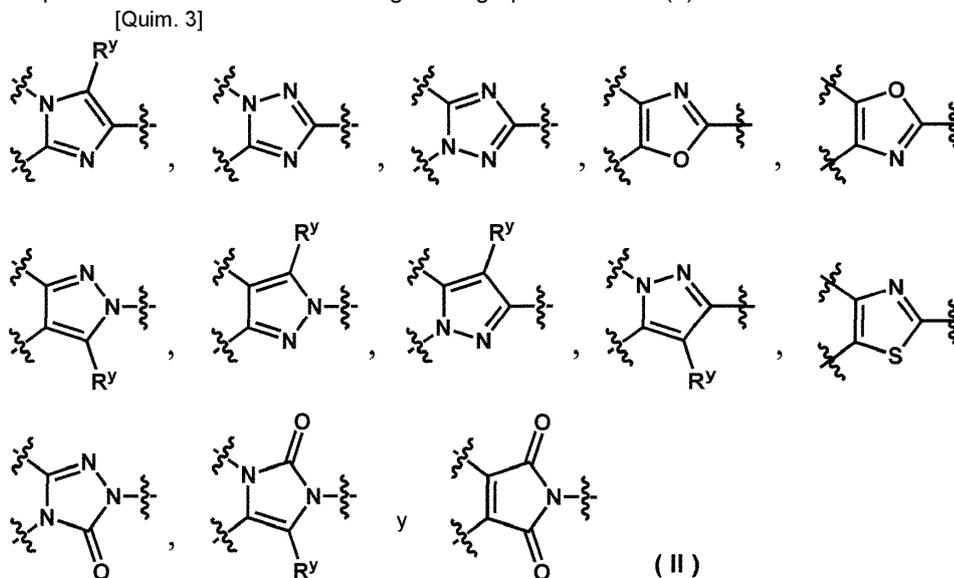
R³ representa arilo o heteroarilo (el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, átomos de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, difluorometoxi, y alquil(C₁-C₅)sulfonilo); R⁴ y R⁵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

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

el anillo de azol opcionalmente sustituido que se representa mediante la siguiente fórmula (α):



tiene una cualquiera de las estructuras en el siguiente grupo de fórmula (II):



dónde

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

X¹ y X² son tales que

i) cuando X¹ es un enlace sencillo o la fórmula -CO-, X² representa -alquileo C₁-C₅ o -O-alquileo C₁-C₅;

y
 ii) cuando X^1 es la fórmula $-\text{CONR}^{X^1}-$, X^2 representa un enlace sencillo;

R^{X^1} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_5 ; y

el anillo A representa un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 6 miembros (el anillo de benceno y el heterociclo aromático de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y alcoxi C_1-C_5), un heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos átomos de nitrógeno (el heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con un oxo) o cicloalcano C_3-C_7] o una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de azol.

(2) El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la realización (1), en donde en la Fórmula (I) anterior,

R^4 y R^5 que pueden ser iguales o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 (el alquilo C_1-C_5 está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, átomos de halógeno, ciano, cicloalquilo C_3-C_7 , y alcoxi C_1-C_5), cicloalquilo C_3-C_7 , o un heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo (el heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , átomos de halógeno, ciano, alcanoilo C_2-C_5 , y trifluorometilo), o

R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo además del átomo de nitrógeno adyacente (el heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_1-C_5 (el alquilo C_1-C_5 está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo), alcoxi C_1-C_5 , átomos de halógeno, ciano, alcanoilo C_2-C_5 , oxo, aminocarbonilo, monoalquil(C_1-C_5)aminocarbonilo, dialquil(C_1-C_5)aminocarbonilo y trifluorometilo, y el heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado tiene opcionalmente un grupo alquileo C_1-C_5 que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilo o 7-oxa-2-aza-espiro[3,5]non-2-ilo.

(3) El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la realización (1) o (2), en donde en la Fórmula (I) anterior,

X^1 representa un enlace sencillo;

X^2 representa $-\text{alquileo } C_1-C_5$ o $-\text{O-alquileo } C_1-C_5$; y

el anillo A representa un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 6 miembros (el anillo de benceno y el heterociclo aromático de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y alcoxi C_1-C_5) o un heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado que contiene uno o dos átomos de nitrógeno (el heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con un oxo).

(4) El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (3), en donde en la Fórmula (I) anterior,

el anillo A representa un anillo de benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros (el anillo de benceno y el heterociclo aromático de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y alcoxi C_1-C_5).

(5) El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (4), en donde en la Fórmula (I) anterior,

el anillo A representa un anillo de benceno o un anillo de piridina (el anillo de benceno y anillo de piridina están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y alcoxi C_1-C_5).

(6) El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (5), en donde en la Fórmula (I) anterior,

R^1 es un alquilo C_1-C_5 ;

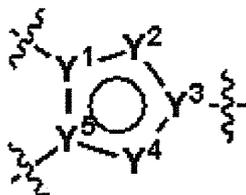
R^2 es un átomo de hidrógeno; y

R^3 es fenilo o piridilo (el fenilo y el piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , átomos de halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, y alquil(C_1-C_5)sulfonilo).

(7) El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (6), en donde en la Fórmula (I) anterior,

el anillo de azol opcionalmente sustituido que se representa mediante la siguiente fórmula (α):

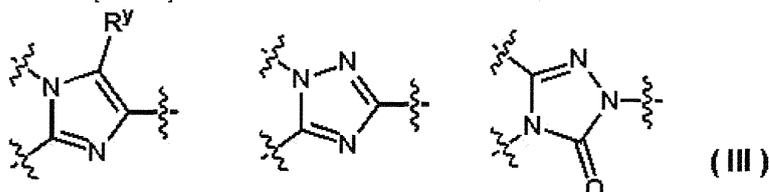
[Quim. 4]



(α)

tiene una cualquiera de las estructuras en el siguiente grupo de fórmula (III):

[Quim. 5]



(III)

- 5 dónde
 R^y representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
 (8) El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (7), en donde en la Fórmula (I) anterior,
 X¹ es un enlace sencillo;
 10 X² es etileno o metiletileno; y
 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo además del átomo de nitrógeno adyacente (el heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅ (el alquilo C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo), alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanoilo C₂-C₅ y trifluorometilo, y el heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros tiene opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilo.
 15 (9) El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (8), en donde en la Fórmula (I) anterior,
 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros saturado que contiene opcionalmente uno o más átomos de oxígeno en el anillo, además del átomo de nitrógeno adyacente (el heterociclo saturado de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo y alquilo C₁-C₅, y el heterociclo saturado de 6 miembros tiene opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilo.
 20 (10) Una composición farmacéutica que comprende el derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (9) como un ingrediente activo.
 (11) Un agente para el tratamiento o la prevención del trastorno de estado de ánimo, trastorno de ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, trastornos alimentarios, hipertensión, enfermedad gastrointestinal, adicción a las drogas, epilepsia, infarto cerebral, isquemia cerebral, edema cerebral, traumatismo craneal, inflamación, enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, o alopecia, que comprende el derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones (1) a (9) como ingrediente activo.
 25
 30
 35

Efectos ventajosos de la invención

Ahora se ha puesto de manifiesto que los nuevos derivados de azol de la presente invención no sólo muestran una afinidad por el receptor V1b sino también presentan una acción antagónica frente a un estímulo hacia el receptor por un ligando fisiológico.

Descripción de realizaciones

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados.

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

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

5 El término "cicloalquilo C₃-C₇" se puede ilustrar mediante un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o un grupo cicloheptilo.

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

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

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

20 El término "alcanoil(C₂-C₅)amino" se refiere a un grupo amino que tiene un "alcanoilo C₂-C₅" definido anteriormente como sustituyente y sus ejemplos incluyen acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, valerilamino, isovalerilamino, y pivaloilamino.

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

30 El término "monoalquil(C₁-C₅)amino" se refiere a un grupo amino que tiene un "grupo alquilo C₁-C₅" definido anteriormente como sustituyente, y los ejemplos del mismo incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, isopentilamino, neopentilamino y.

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

40 El término "dialquil(C₁-C₅)amino" se refiere a un grupo amino que tiene dos grupos "alquilo C₁-C₅" iguales o diferentes definidos anteriormente como sustituyentes, y sus ejemplos incluyen dimetilamino, dietilamino, di(n-propil)amino, di(isopropil)amino, etilmetilamino, metil(n-propil)amino, e isopropil(metil)amino.

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

50 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático mono- o bi-cíclico que tiene 1 a 9 átomos de carbono y que tiene también al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre, y los ejemplos del mismo incluyen tienilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolilo, indolilo, y benzofuranilo.

55 El término "heterociclo saturado de 4 a 8 miembros" puede ser ilustrado por oxetan-3-ilo, azetidín-1-ilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, morfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-3-ilo, azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, y azocan-1-ilo.

60 El término "heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado que contiene uno o más de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo" se puede ilustrar mediante oxetan-3-ilo, azetidín-1-ilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, morfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-3-ilo, azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo y azocan-1-ilo.

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

1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo. El heterociclo en cuestión es preferentemente un heterociclo de 5 o 6 miembros saturado de que se forma junto con el átomo de nitrógeno contiguo y que puede contener opcionalmente uno o más átomos de oxígeno en el anillo, además del átomo de nitrógeno contiguo, y los ejemplos del mismo incluyen 1-pirrolidinilo, piperidino, morfolin-4-ilo, 5,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo, y 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo.

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

10 El término "heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado que tiene un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo" referido en relación con el "heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente y que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo además del átomo de nitrógeno adyacente" ha definido anteriormente, puede ser ilustrado mediante 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo (tropinilo), 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo, y octahidroisoquinolin-2(1H)-ilo. Los preferidos son 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo (tropinilo), 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilo y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo. Los ejemplos del 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo que está sustituido con hidroxilo incluyen 3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo.

20 El término "heterociclo aromático de 6 miembros" puede ser ilustrado mediante anillos de piridina y pirimidina

El término "heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos átomos de nitrógeno" puede ser ilustrado mediante los anillos de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, azepano, 1,4-diazepano, 1,2-dihidropiridina, y 1,2,3,6-tetrahidropiridina.

25 El término "cicloalcano C₃-C₇" se puede ilustrar mediante los anillos de ciclopropano, ciclobutano, ciclohexano, cicloheptano, y ciclohexano.

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

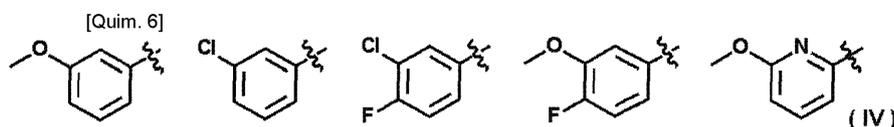
30 En la presente invención, R² es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

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

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

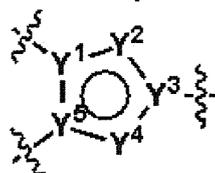
Aún más preferiblemente, R³ es fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₅, un átomo de cloro, átomo de flúor, ciano y alquil(C₁-C₅)sulfonilo) o piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₅).

45 En un caso particularmente preferido, R³ es un grupo representado por una cualquiera de las estructuras del siguiente grupo de fórmula (IV).



50 En una realización preferida de la presente invención, el anillo de azol opcionalmente sustituido representado por la siguiente fórmula (α)

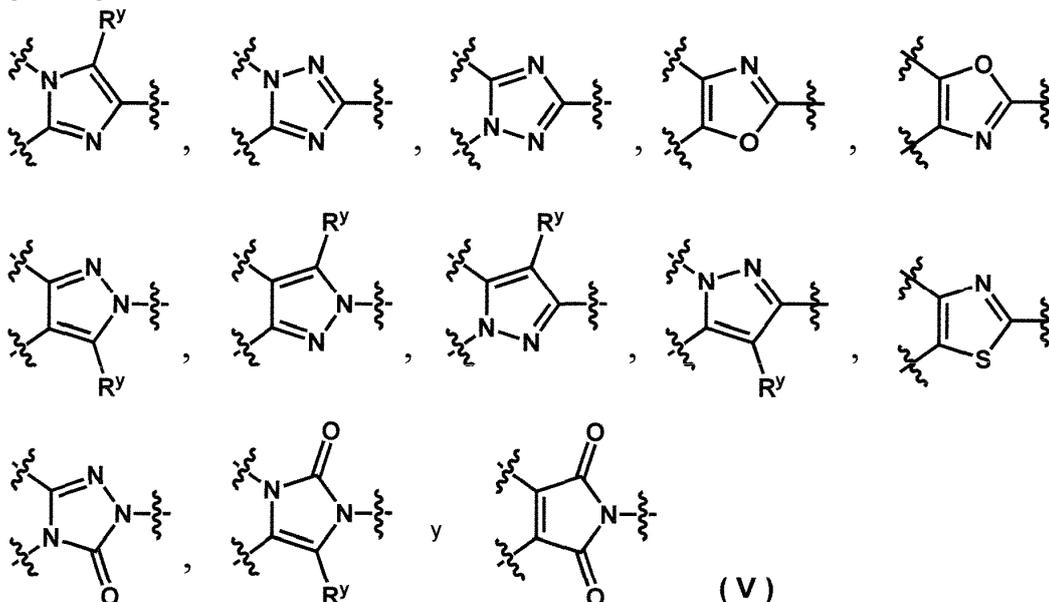
[Quim. 7]



(α)

es un anillo que está representado por cualquiera de las estructuras en el siguiente grupo de fórmula (V).

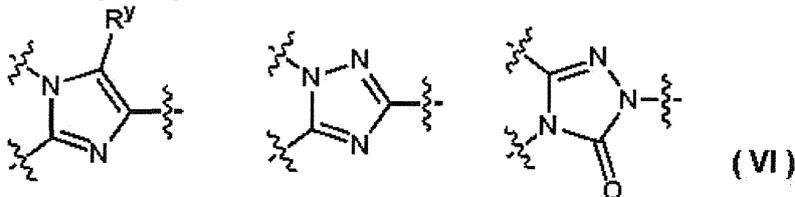
[Quim. 8]



(V)

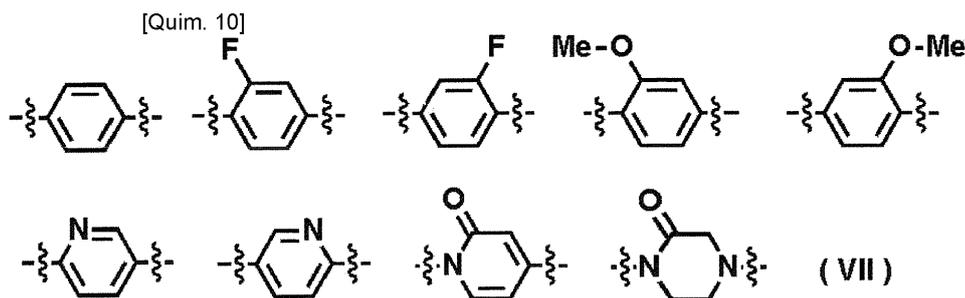
- 5 En una realización preferida adicional, el anillo de azol opcionalmente sustituido representado por la Fórmula (α) anterior es un anillo que está representado por cualquiera de las estructuras en el siguiente grupo de fórmula (VI).

[Quim. 9]

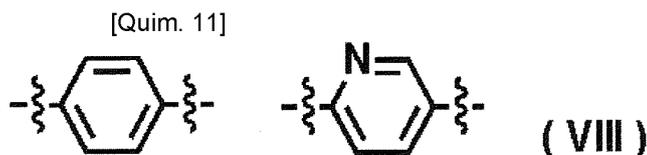


(VI)

- 10 En la presente invención, R^y es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
En la presente invención, X^1 es preferiblemente un enlace sencillo.
- 15 En la presente invención, X^2 es preferiblemente -alquileo C_1-C_5 o -O-alquileo C_1-C_5 .
Más preferiblemente, X^2 es -alquileo C_1-C_5 .
Aún más preferiblemente, X^2 es etileno o metiletileno.
- 20 En la presente invención, el anillo A es preferiblemente benceno o piridina (el anillo de benceno y la piridina están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y alcoxi C_1-C_5) o un heterociclo de 4 a 8 miembros, saturado o parcialmente insaturado que tiene uno o dos átomos de nitrógeno (el heterociclo de 4 a 8 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con un oxo).
- 25 Más preferiblemente, el anillo A es un anillo representado por una cualquiera de las estructuras en el siguiente grupo de fórmula (VII).



5 Aún más preferiblemente, el anillo A es un anillo representado por una cualquiera de las estructuras en el siguiente grupo de fórmula (VIII).



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

15 Más preferiblemente, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros saturado que contiene opcionalmente uno o más átomos de oxígeno en el anillo, además del átomo de nitrógeno adyacente (el heterociclo saturado de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo y alquilo C₁-C₅, y el heterociclo saturado de 6 miembros tiene opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilo. Los ejemplos particularmente preferidos del anillo que forman R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno adyacente son 1-pirrolidinilo, piperidino (en donde el 1-pirrolidinilo y el piperidino están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo), morfolin-4-ilo (donde el morfolino está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₅, como en 3-metil-morfolin-4-ilo), 1,4-oxazepan-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo (tropinilo), 3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilo, y 7-oxa-2-aza-espiro[3,5]non-1-ilo.

20 Entre los compuestos de la presente invención, los siguientes puede ser enumerados como ejemplos preferidos:

30 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(3-clorofenil)-4-(4-{2-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etil]fenil}-1H-imidazol-1-il)-N-(propan-2-il)acetamida;
 35 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 40 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil]fenil}-1H-imidazol-1-il)-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-metoxipiperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 45 2-[4-{4-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-metilpirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 50 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

2-[4-{4-[2-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(3-clorofenil)-4-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(3-clorofenil)-4-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 5 2-[2-(3-clorofenil)-4-{6-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-3-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(3-metoxifenil)-5-metil-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(3-metoxifenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-imidazol-1-il-1H]-N-(propan-2-il)acetamida;
 10 2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(3-metoxifenil)-4-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(3-clorofenil)-4-{2-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)fenilettil]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[(4-morfolin-il)propil]fenil-2}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 15 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[5-(3-clorofenil)-3-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 20 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 N-terc-butil-2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;
 25 2-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 N-terc-butil-2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;
 2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 30 N-terc-butil-2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;
 2-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 35 N-terc-butil-2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;
 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[3-{2-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 40 2-[3-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[5-(3-metoxifenil)-3-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(7-oxa-2-azaespiro[3,5]non-2-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 45 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[1-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[1-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 50 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(piperidin-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 55 2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-pirazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 60 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 5 N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 10 N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 15 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 20 2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 25 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 30 N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 35 N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 40 2-(1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 45 2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-4-(3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 50 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil}-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

55 o sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

Los ejemplos de la "sal farmacéuticamente aceptable" incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, y ácido nítrico; sales con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido galactárico, y ácido naftaleno-2-sulfónico; sales con iones de uno o más metales tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, e iones de aluminio; y sales con aminas tales como amoníaco, arginina, lisina, piperazina, colina, dietilamina, 4-fenilciclohexilamina, 2-aminoetanol, y

benzatina.

Los compuestos de la presente invención también pueden producirse en forma de diversos solvatos. Desde el aspecto de la aplicabilidad como medicamentos, los compuestos también se pueden producir en forma de hidratos.

5 Los compuestos de la presente invención abarcan todas las formas posibles, incluyendo sus enantiómeros, diastereómeros, compuestos en equilibrio, mezclas de los mismos en cualquier proporción, y racematos.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden formular en preparaciones farmacéuticas junto con uno o más portadores, excipientes, o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos del portador, excipiente y diluyente incluyen agua, lactosa, dextrosa, fructosa, sacarosa, sorbitol, manitol, polietilenglicol, propilenglicol, almidón, goma, gelatina, alginato, silicato de calcio, fosfato de calcio, celulosa, jarabe de agua, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, parahidroxibenzosorbato de alquilo, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, glicerina, y diversos aceites, tales como aceite de sésamo, aceite de oliva, y aceite de soja.

15 El portador, excipiente, o diluyente anteriormente mencionados se mezclan opcionalmente con aditivos usados comúnmente, tales como un agente volumétrico, un aglutinante, un disgregante, un ajustador de pH, o un solubilizante, y se pueden preparar en forma de medicamentos orales o parenterales, tales como comprimido, píldora, cápsula, gránulo, polvo, líquido, emulsión, suspensión, ungüento, inyección, o apósitos adhesivos y cintas adhesivas sensibles a la presión, por medio de tecnología de preparación común. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a pacientes adultos a una dosis unitaria de 0,001 a 500 mg una vez o varias veces al día. La dosis puede ajustarse apropiadamente dependiendo, por ejemplo, del tipo de enfermedad que vaya a ser tratada y la edad, el peso, y los síntomas del paciente.

20 Los compuestos de la presente invención pueden incluir aquellos en los que uno o más de los átomos de hidrógeno, flúor, carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre son reemplazados por radioisótopos o isótopos estables de los mismos. Estos compuestos marcados son útiles, por ejemplo, para el estudio metabólico o farmacocinético o como ligandos de receptores en el análisis biológico.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo con los métodos que se muestran a continuación.

Los compuestos representados por la Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser producidos mediante diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden producir mediante los siguientes procedimientos de síntesis a los que la presente invención no está limitada de ninguna manera.

40 El término "disolventes inertes" según se utiliza en la presente memoria abarca, por ejemplo, disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y piridina; disolventes hidrocarbonados tales como hexano, pentano y ciclohexano; disolventes hidrocarbonados halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, y 1,4-dioxano; disolventes de tipo éster tales como acetato de etilo y formiato de etilo; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol terc-butilo, y etilenglicol; disolventes cetónicos tales como acetona y metil etil cetona; disolventes de tipo amida tales como N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, y N,N-dimetilactamida; disolventes de tipo sulfóxido tales como dimetilsulfóxido; disolventes de tipo nitrilo tales como acetonitrilo y propionitrilo; agua; así como mezclas disolventes homogéneas y heterogéneas de los mismos. Estos disolventes inertes se pueden elegir según sea apropiado dependiendo de diversas condiciones de reacción conocidas para los expertos en la técnica.

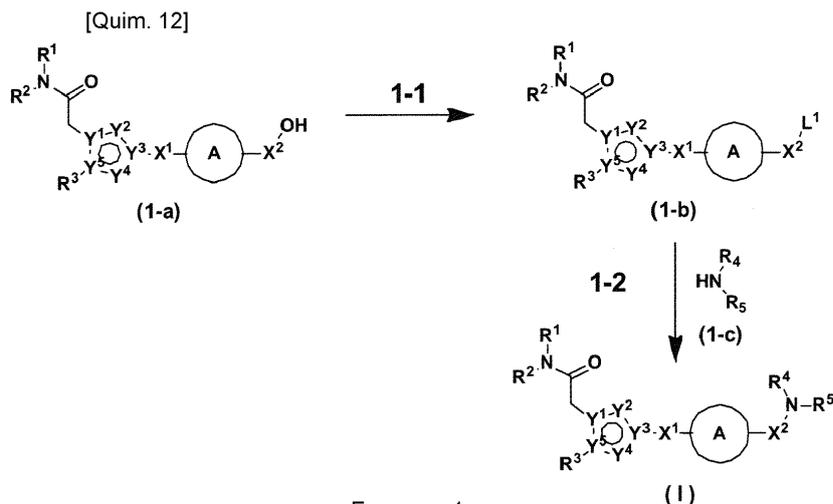
50 El término "bases" según se utiliza en la presente memoria abarca, por ejemplo, hidruros de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, e hidruro de calcio; amiduros de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como amiduro de litio, amiduro de sodio, diisopropilamiduro de litio, diciclohexilamiduro de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, y hexametildisilazida de potasio; alcóxidos inferiores de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, y terc-butóxido potásico; compuestos de alquil-litio tales como butil litio, sec-butil litio, terc-butil litio, y metil litio; hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, e hidróxido de bario; carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, y carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; aminas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), y N,N-dimetilanilina; y compuestos alcalinos heterocíclicos tales como piridina, imidazol, y 2,6-lutidina. Estas bases se pueden elegir según sea apropiado dependiendo de varias condiciones de reacción conocidas para los expertos en la técnica.

60

El término "ácidos" según se utiliza en la presente memoria abarca, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, y ácido acético. Estos ácidos se pueden elegir según sea apropiado dependiendo de varias condiciones de reacción conocidas para los expertos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención pueden, por ejemplo, ser producidos de acuerdo con los métodos que se muestran a continuación.

El compuesto representado por la Fórmula (I) se puede producir mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 1:



Esquema 1

(en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 y A son los mismos que antes, y L^1 representa un grupo eliminable; el término "grupo eliminable" significa un grupo p-toluenosulfoxi, un grupo metanosulfoxi, un átomo de halógeno, etc).

El compuesto representado por la Fórmula (I) se puede obtener mediante conversión del grupo hidroxilo de un compuesto representado por la Fórmula (1-a) en un grupo eliminable común con el fin de proporcionar un compuesto representado por la Fórmula (1-b) (Etapa 1-1), que se hace reaccionar a continuación con una amina correspondiente (1-c) (Etapa 1-2). La reacción en la Etapa 1-1 (conversión en un grupo eliminable) se realiza mediante, por ejemplo, cloración, bromación, yodación, metanosulfonilación, o p-toluenosulfonilación.

Los ejemplos de la cloración incluyen un método de uso de tetracloruro de carbono y trifenílfosfina, un método de uso de cloruro de tionilo u oxiclorigo de fósforo, y un método para introducir un grupo eliminable utilizando cloruro de p-toluenosulfonilo o similares y después realizando la sustitución mediante el uso de cloruro de litio o similar. Estas reacciones se pueden llevar a cabo utilizando un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, o mezclas disolventes de los mismos. Estas reacciones se pueden llevar a cabo de -50 a 100°C.

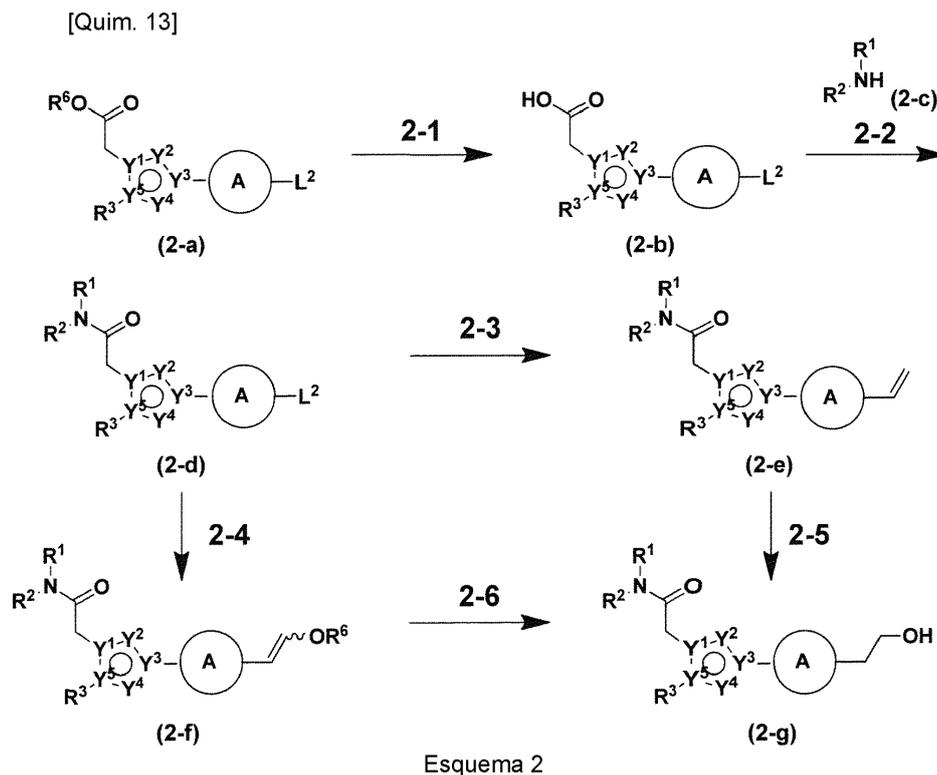
Los ejemplos de la bromación incluyen un método de uso de tetrabromuro de carbono y trifenílfosfina. Esta reacción se puede realizar en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, o mezclas disolventes de los mismos de -50 a 50°C.

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

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

La reacción en la Etapa 1-2 se lleva a cabo en ausencia de disolvente, o en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol, alcohol isopropílico, o mezclas disolventes de los mismos en condiciones de temperatura de temperatura ambiente a cerca del punto de ebullición del disolvente. La reacción proseguirá más suavemente en presencia de yoduro de sodio o yoduro de potasio si esto se añade además de una base inorgánica tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina.

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (1-a), un compuesto representado por la Fórmula (2-g) se puede producir por medio del procedimiento sintético mostrado en el Esquema 2:



(en donde, R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 y A son los mismos que antes; R^6C representa un alquilo C_1-C_5 ; L^2 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, o un grupo trifluorometanosulfonilo).

El compuesto representado por la Fórmula (2-b) se puede preparar hidrolizando el compuesto representado por la Fórmula (2-a) (Etapa 2-1). La reacción en la Etapa 2-1 se lleva a cabo en un disolvente tal como agua, metanol, etanol, o una mezcla disolvente de los mismos en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio o hidróxido de bario con las condiciones de temperatura de cerca de $0^\circ C$ a cerca del punto de ebullición del disolvente.

El compuesto representado por la Fórmula (2-d) se puede preparar sometiendo el compuesto representado por la Fórmula (2-b) a una reacción de amidación con el compuesto representado por la Fórmula (2-c) (Etapa 2-2). Aquí la reacción de amidación puede ser realizada, por ejemplo, mediante un método que utiliza un agente de deshidratación-condensación. Los ejemplos del agente de deshidratación-condensación incluyen hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dicitlohexilcarbodiimida, difenilfosforilazida, y carbonildiimidazol; si fuera necesario, se pueden utilizar activadores como se ilustra mediante 1-hidroxibenzotriazol y hidroxisuccinimida. Los disolventes de reacción ilustrativos incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, acetato de etilo, y mezclas disolventes de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo utilizando una base y los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina, sales de ácidos orgánicos tales como 2-etilhexanoato de sodio y 2-etilhexanoato de potasio, y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio. La reacción se puede realizar de $-50^\circ C$ a cerca del punto de ebullición del disolvente de reacción.

El compuesto representado por la Fórmula (2-e) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (2-d) por medio de la introducción de vinilo a través de la reacción de acoplamiento cruzado de Migita-

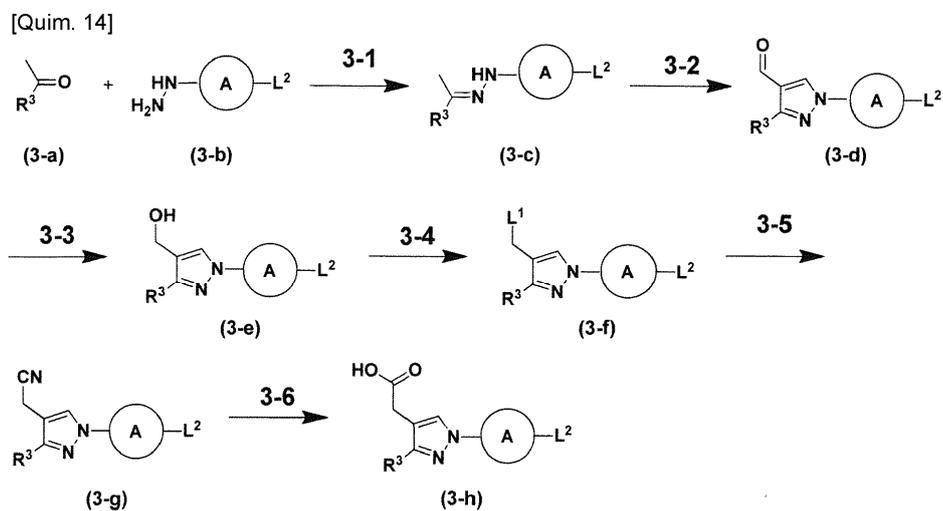
Kosugi-Stille o la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura (Etapa 2-3). El examen amplio de la reacción de acoplamiento cruzado de Migita-Kosugi-Stille se encuentra en *Angew. Chem. Int.*, Ed. 2004, 43, 4704-4734. El examen amplio de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura se encuentra en *Chem.Rev.*, 1995, 95, 2457-2483.

El compuesto representado por la Fórmula (2-g) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (2-e) por medio de hidrobioración común y posterior reacción de oxidación (Etapa 2-5). La reacción en la Etapa 2-5 se lleva a cabo en dos etapas, donde el radical alqueno del compuesto representado por la Fórmula (2-e) se somete a hidrobioración, por ejemplo, con un complejo de borano, 9-borabicyclo[3,3,1]nonano, disiamilborano, o texilborano en un disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, acetonitrilo, o mezclas disolventes de los mismos con condiciones de temperatura de -10°C a cerca de la temperatura ambiente y, posteriormente, se utiliza peróxido de hidrógeno o similar en presencia de una base tal como peroxoborato de sodio (monohidrato o tetrahidrato) o hidróxido de sodio. El examen amplio de la hidrobioración se encuentra en *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 5694-5695 y *J. Org. Chem.*, 1986, 51,439-445.

El compuesto representado por la Fórmula (2-f) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (2-d) por medio de la introducción de alcoxivinilo a través de la reacción de acoplamiento cruzado de Migita-Kosugi-Stille o la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura (Etapa 2-4). La Etapa 2-4 se lleva a cabo en las mismas condiciones de reacción que las de la Etapa 2-3.

El compuesto representado por la Fórmula (2-g) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (2-f) por medio de la conversión en un compuesto de formilo mediante reacción de hidrólisis en un disolvente acuoso en presencia de un catalizador ácido y después sometiendo el compuesto de formilo resultante a una reacción de reducción con un agente reductor. El examen amplio de la reacción de hidrólisis se encuentra en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, Inc.. El examen amplio de la reacción de reducción se encuentra en *Comprehensive Organic Transformations*, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, INC. El agente reductor es un reactivo que es capaz de convertir un compuesto de formilo en un compuesto alcohólico través de reducción y puede ser ilustrado mediante borohidruro de litio, borohidruro de sodio, borohidruro de calcio, borohidruro de cinc, hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, etc.

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (2-a), un compuesto representado por la Fórmula (3-h) se puede producir por medio del procedimiento sintético mostrado en el Esquema 3:



Esquema 3

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

El compuesto representado por la Fórmula (3-c) se puede obtener por medio de reacción de un compuesto de cetónico representado por la Fórmula (3-a) con un compuesto de hidrazina representado por la Fórmula (3-b) en presencia o ausencia de un catalizador ácido (Etapa 3-1). Aquí, el compuesto de cetónico (3-a) y el compuesto de hidrazina (3-b) están disponibles como compuestos comerciales o compuestos conocidos; alternativamente, pueden ser compuestos que se sintetizan a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

El compuesto representado por la Fórmula (3-d) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto representado

por la Fórmula (3-c) con cloruro de fosforilo en un disolvente inerte o en una forma exenta de disolvente (Etapa 2-3).

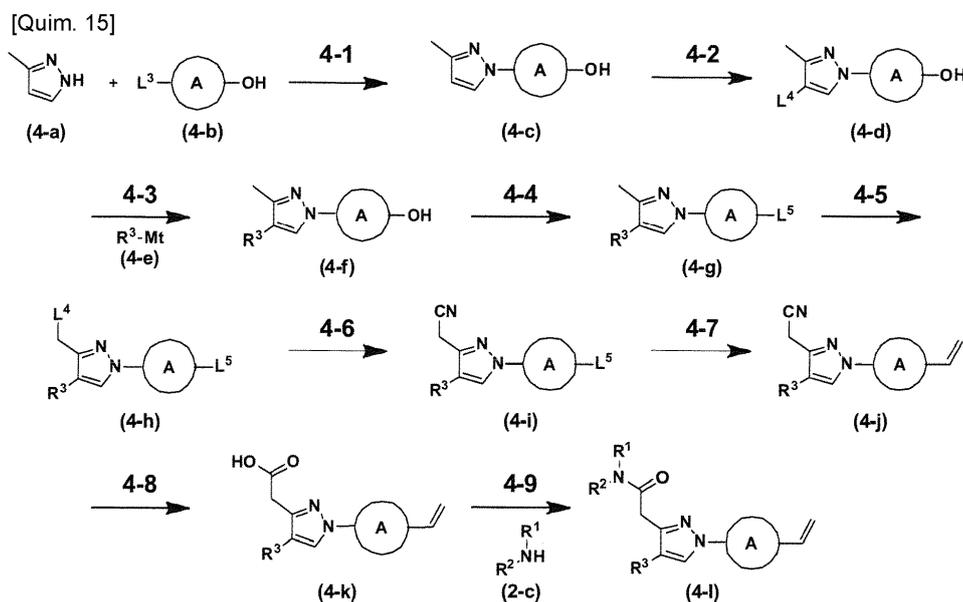
El compuesto representado por la Fórmula (3-e) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (3-d) haciéndolo reaccionar con un agente reductor en un disolvente inerte (Etapa 3-3). El examen amplio de la reacción de reducción se encuentra en Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, INC. El agente reductor es un reactivo que es capaz de convertir un compuesto de formilo en un compuesto alcohólico través de reducción y puede ser ilustrado mediante borohidruro de litio, borohidruro de sodio, borohidruro de calcio, borohidruro de cinc, hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, etc.

El compuesto alcohólico (3-e) se puede convertir en un compuesto (3-f) mediante la misma técnica que en la Etapa 1-1 del Esquema 1 (Etapa 3-4).

El compuesto representado por la Fórmula (3-g) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (3-f) mediante reacción con un agente de cianación en un disolvente inerte (Etapa 3-5). Los ejemplos del agente de cianación incluyen cianuro de potasio y cianuro de sodio. El examen amplio de la reacción de cianuración se encuentra en Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, INC.

El compuesto representado por la Fórmula (3-h) se puede obtener mediante hidrólisis de un compuesto representado por la Fórmula (3-g) (Etapa 3-6). La reacción de hidrólisis en esta etapa se lleva a cabo en un disolvente tal como agua, metanol, etanol o mezclas disolventes de los mismos en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio o hidróxido de bario en las condiciones de temperatura de cerca de 0°C a cerca del punto de ebullición del disolvente. Alternativamente, la reacción de hidrólisis se lleva a cabo en un disolvente tal como metanol, o etanol, o mezclas disolventes de los mismos en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, con las condiciones de temperatura de cerca de 0°C a cerca del punto de ebullición el disolvente. El examen amplio de la reacción de hidrólisis se encuentra en Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, INC.

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (2-e), un compuesto representado por la Fórmula (4-1) se puede producir por medio del procedimiento sintético mostrado en el Esquema 4:



Esquema 4

(en donde, R¹, R², R³ y A son los mismos que antes; L³ representa un átomo de bromo o un átomo de yodo; L⁴ representa un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; L⁵ representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, o un grupo trifluorometanosulfonyloxi; Mt representa un átomo metálico o un grupo atómico metálico que se utilizan en una reacción de acoplamiento; los ejemplos del compuesto (4-e) incluyen un reaccionante de magnesio, un reaccionante de zinc, o un reaccionante de boro que tiene ácido bórico o un éster de ácido bórico unido al mismo, y un reaccionante de estaño).

El compuesto representado por la Fórmula (4-c) se puede obtener por medio de la reacción de Ullmann entre el

compuesto representado por la Fórmula (4-a) y el compuesto representado por la Fórmula (4-b) (Etapa 4-1). Aquí, el compuesto representado por la Fórmula (4-b) está disponible como un compuesto comercial o un compuesto conocido; alternativamente, puede ser un compuesto que se sintetiza a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. El examen amplio de la reacción de Ullmann se encuentra en Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, 42, 5400-5449.

El compuesto representado por la Fórmula (4-d) se puede obtener sometiendo el compuesto (4-c) a una reacción de sustitución electrofílica con un agente de halogenación. Aquí la reacción de sustitución electrofílica se lleva a cabo en un disolvente inerte o en una forma exenta de disolvente en presencia o ausencia de un ácido y en presencia de un agente de halogenación tal como cloro, bromo, yodo o N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida bajo las condiciones de temperatura de cerca de 0°C a cerca del punto de ebullición del disolvente (Etapa 4-2). El examen amplio de la reacción de sustitución electrofílica se encuentra en *Comprehensive Organic Transformations*, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, INC.

El compuesto representado por la Fórmula (4-f) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (4-d) y el compuesto representado por la Fórmula (4-e) a través de la reacción de acoplamiento cruzado Migita-Kosugi-Stille o reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura (Etapa 4-3). El examen amplio de la reacción de acoplamiento cruzado de Migita-Kosugi-Stille se encuentra en *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 4704-4734. El examen amplio de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura se encuentra en *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2457-2483.

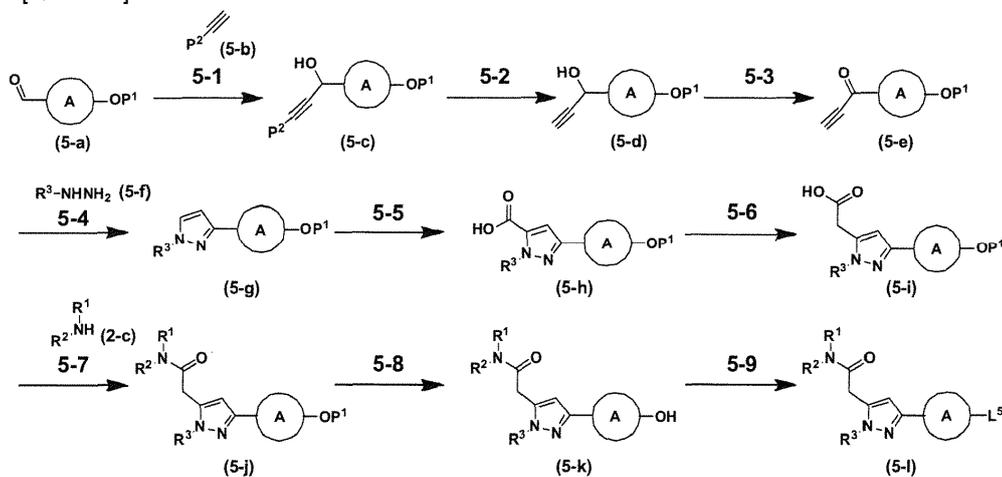
El compuesto representado por la Fórmula (4-g) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (4-f) por medio de halogenación o trifluorometanosulfonilación del grupo hidroxilo del último compuesto (Etapa 4-4). El examen amplio de la reacción de halogenación o trifluorometanosulfonilación se puede encontrar en *Comprehensive Organic Transformations*, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, INC.

El compuesto representado por la Fórmula (4-h) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (4-g) sometándolo a reacción de halogenación con un agente de halogenación en presencia de un iniciador de reacción de radicales o bajo irradiación con luz (Etapa 4-5). Aquí, el iniciador de la reacción de radicales puede ser ilustrado mediante azobisisobutironitrilo, peróxido de benzoilo o similares. Los ejemplos del agente de halogenación incluyen cloro, bromo, o N-clorosuccinimida y N-bromosuccinimida. El examen amplio de la reacción de halogenación se puede encontrar en *Comprehensive Organic Transformations*, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, INC.

El compuesto halógeno (4-h) se puede convertir en un compuesto de ciano (4-i) mediante la misma técnica que en la Etapa 3 a 5 del Esquema 3 (Etapa 4-6). El compuesto (4-i) se puede convertir en un compuesto (4-j) mediante la misma técnica que en la Etapa 2-3 del Esquema 2 (Etapa 4-7). El compuesto (4-j) se puede convertir en un compuesto (4-k) mediante la misma técnica que en la Etapa 3-6 del Esquema 3 (Etapa 4-8). El compuesto (4-k) se puede convertir en un compuesto de amida (4-1) mediante la misma técnica que en la Etapa 2-2 del Esquema 2 (Etapa 4-9).

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (2-D), un compuesto representado por la Fórmula (5-1) se puede producir por medio del procedimiento sintético mostrado en el Esquema 5.

[Quim. 16]



Esquema 5

(en donde, R¹, R², R³, L⁵ y A son los mismos que antes; P¹ representa un grupo protector para grupos hidroxilo fenólicos, tal como un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo alilo, un grupo acetilo, un grupo éster carbonato de metilo o un grupo bencilo [véase Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, INC.]; P² representa un grupo protector para grupos alquino terminales, tales como un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo o un grupo triisopropilsililo [véase Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, INC.]

El compuesto representado por la Fórmula (5-c) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (5-a) y el compuesto representado por la Fórmula (5-b) a través de reacción alquilación en un disolvente inerte en presencia de una base (Etapa 5-1). Aquí, el compuesto (5-a) y el compuesto (5-b) están disponibles como compuestos comerciales o compuestos conocidos; alternativamente, pueden ser compuestos que se sintetizan a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. La base a la que se ha hecho referencia anteriormente puede ilustrarse mediante amiduros de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como diisopropilamiduro de litio y dicitohexilamiduro de litio; inferiores alcóxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, y terc-butóxido potásico; compuestos de alquil-litio tal como butil litio, sec-butil litio, terc-butil litio, y metil litio; y reactivos de Grignard tales como bromuro de etilmagnesio.

El compuesto representado por la Fórmula (5-d) se puede obtener mediante eliminación del grupo protector P² en el alquino terminal del compuesto (5-c) utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica [véase Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, INC.] (Etapa 5-2).

El compuesto representado por la Fórmula (5-e) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (5-d) sometiéndolo a reacción de oxidación (Etapa 5-3). El agente oxidante para su uso en la reacción de oxidación puede ser ilustrado mediante dióxido de manganeso, compuestos de ácido crómico tales como clorocromato de piridinio o dicromato de piridinio, y un reactivo de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona). El disolvente de reacción puede ser ilustrado mediante diclorometano y cloroformo, oscilando la temperatura de reacción de 0°C a cerca del punto de ebullición del disolvente de reacción. En otro caso, la reacción se puede llevar a cabo utilizando IBX (1-óxido de 1-hidroxi-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona), por ejemplo. El dimetil sulfóxido, por ejemplo, se puede usar como disolvente de reacción y la reacción puede llevarse a cabo diluyéndolo adicionalmente con un disolvente que no participa en la reacción, tal como tetrahidrofurano, diclorometano, o cloroformo. La temperatura de reacción puede variar de 0°C a 40°C. Esta reacción de oxidación no está particularmente limitada y, aparte de los métodos descritos anteriormente, se puede llevar a cabo mediante cualquier método que pueda oxidar el alcohol a aldehído. Los ejemplos incluyen una reacción de dimetilsulfóxido con un agente de activación (por ejemplo, cloruro de oxalilo, N-clorosuccinimida, o dicitohexilcarbodiimida) o un método de oxidación utilizando perrutenato de tetra-n-propilamonio (VII) y óxido de N-metilmorfolina. El examen amplio de la reacción de oxidación en estudio se puede encontrar en Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformation, Wiley-VCH, 1999, 604.

El compuesto representado por la Fórmula (5-g) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (5-e) sometiéndolo a una reacción de formación del anillo de pirazol a través de la reacción con un compuesto de hidrazina (5-f) (Etapa 5-4). Aquí el compuesto de hidrazina (5-f) está disponible como un compuesto comercial o un compuesto conocido; alternativamente, puede ser un compuesto que se sintetiza a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

El compuesto representado por la Fórmula (5-h) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (5-g) a través de una reacción de homologación con dióxido de carbono en un disolvente inerte en presencia de una base tal como diisopropilamiduro de litio (Etapa 5-5).

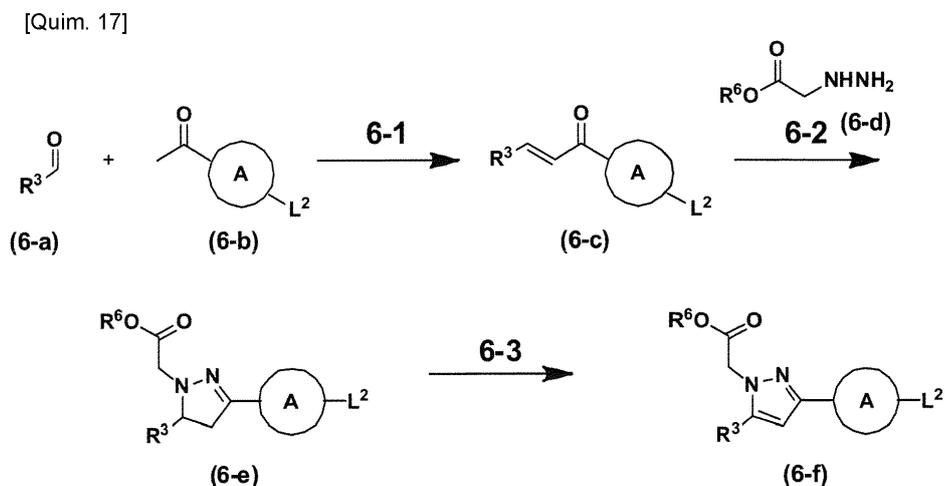
El compuesto representado por la Fórmula (5-i) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (5-h) a través de homologación por medio de la reacción de Arndt-Eistert (Etapa 5-6). El examen amplio de la reacción de Arndt-Eistert se puede encontrar en Chem. Ber., 1927, 60, 1364.

El compuesto (5-i) se puede convertir en un compuesto de amida (5-j) mediante la misma técnica que en la Etapa 2-2 del Esquema 2 (Etapa 5-7).

El grupo protector P¹ en el compuesto representado por la Fórmula (5-j) se retira a continuación mediante diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica (véase Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, INC), para proporcionar un compuesto representado por la Fórmula (5-k) puede obtenerse (Etapa 5-8).

El compuesto representado por la Fórmula (5-k) se puede convertir en un compuesto representado por la Fórmula (5-1) mediante la misma técnica que en la Etapa 4-4 del Esquema 4 (Etapa 5-9).

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (2-a), un compuesto representado por la Fórmula (6-f) se puede producir por medio del procedimiento sintético mostrado en el Esquema 6.



Esquema 6

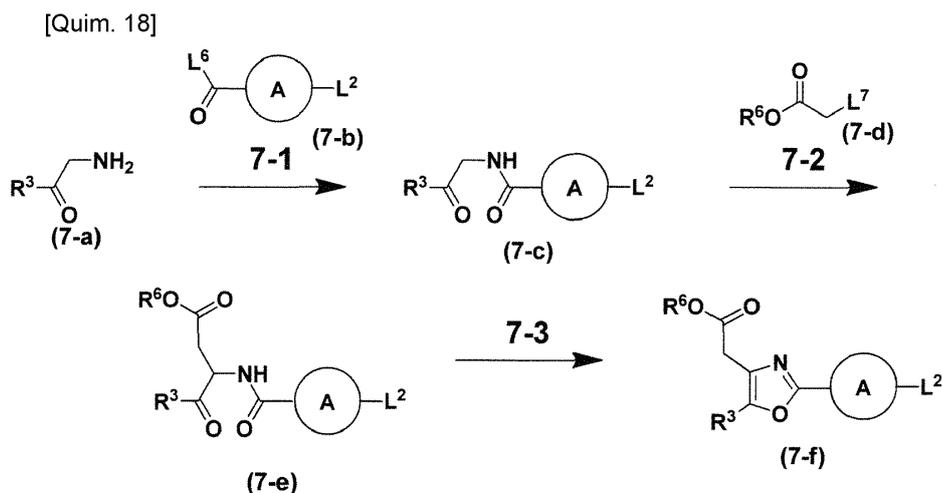
5 (en donde, R^3 , R^6 , L^2 y A son los mismos que antes).

10 El compuesto representado por la Fórmula (6-c) se puede obtener por medio de la reacción aldólica entre el compuesto representado por la Fórmula (6-a) y el compuesto representado por la Fórmula (6-b) (Etapa 6-1). El examen amplio de la reacción aldólica se puede encontrar en Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, INC. Aquí, el compuesto representado por la Fórmula (6-a) y el compuesto representado por la Fórmula (6-b) están disponibles como compuestos comerciales o compuestos conocidos; alternativamente, pueden ser compuestos que se sintetizan a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

15 El compuesto representado por la Fórmula (6-e) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (6-c) y el compuesto de hidrazina representado por la Fórmula (6-d) a través de una reacción de formación de anillo de dihidropirazol basada en la reacción entre los dos compuestos en un disolvente inerte en presencia o ausencia de un catalizador ácido (Etapa 6-2). Aquí el compuesto de hidrazina (6-d) está disponible como un compuesto comercial o un compuesto conocido; alternativamente, puede ser un compuesto que se sintetiza a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

20 El compuesto representado por la Fórmula (6-f) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (6-e) a través de una reacción de oxidación con un agente oxidante (Etapa 6-3). El agente oxidante que se puede utilizar es 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona, dióxido de manganeso o permanganato de potasio, por ejemplo. Los disolventes de reacción ilustrativos incluyen tolueno, diclorometano, y cloroforno, oscilando la temperatura de reacción de 0°C a cerca del punto de ebullición del disolvente de reacción.

30 Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (2-a), un compuesto representado por la Fórmula (7-f) se puede producir mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 7.



Esquema 7

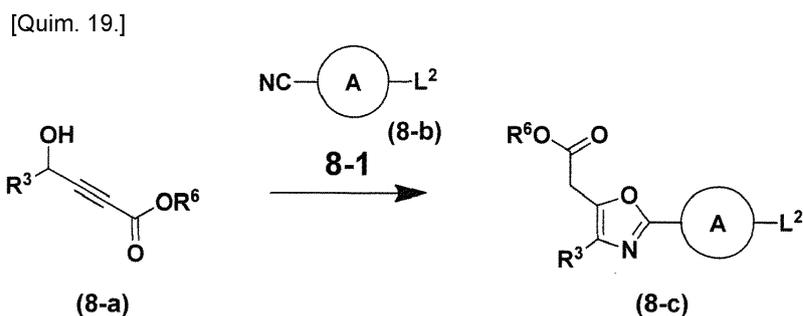
(en donde, R^3 , R^6 , L^2 y A son los mismos que antes; L^6 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo hidroxilo; L^7 representa un átomo de cloro o un átomo de bromo).

- 5 El compuesto representado por la Fórmula (7-c) se puede producir a partir del compuesto representado por la Fórmula (7-a) y un compuesto representado por la Fórmula (7-b) en la que L^6 es un átomo de halógeno a través de una reacción de amidación entre los dos compuestos en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base; Alternativamente, el compuesto representado por la Fórmula (7-c) se puede producir a partir del compuesto representado por la Fórmula (7-a) y un compuesto representado por la Fórmula (7-b) en la que L^6 es un grupo hidroxilo a través de diversas reacciones de amidación conocidas por los expertos en la técnica (Etapa 7-1). El compuesto representado por la Fórmula (7-a) y el compuesto representado por la Fórmula (7-b) están disponibles como compuestos comerciales o compuestos conocidos; alternativamente, pueden ser compuestos que se sintetizan a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. La reacción de amidación del compuesto (7-b) en donde L^6 es un grupo hidroxilo puede ser ilustrada mediante una reacción de condensación en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base utilizando un agente de condensación tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC • HCl), difenilfosforilazida (DPPA) o carbonildiimidazol (CDI), o mediante una reacción de condensación de nuevo en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base, pero a través de un anhídrido de ácido mixto utilizando cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, cloruro de trimetilacetilo, o similares. En el caso de la reacción de amidación utilizando un agente de condensación, se puede utilizar un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hidroxisuccinimida (HOSu) dependiendo de la necesidad.

- 25 El compuesto representado por la Fórmula (7-e) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (7-c) y el compuesto representado por la Fórmula (7-d) a través de una reacción de alquilación en un disolvente inerte en presencia de una base (Etapa 7-2).

- 30 El compuesto representado por (7-f) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (7-e) a través de una reacción de cierre del anillo intramolecular en un disolvente inerte en presencia de cloruro de fosforilo (Etapa 7-3).

Entre los compuestos representados por la Fórmula (2-a), un compuesto representado por la Fórmula (8-c) se puede producir por medio del procedimiento sintético mostrado en el Esquema 8.

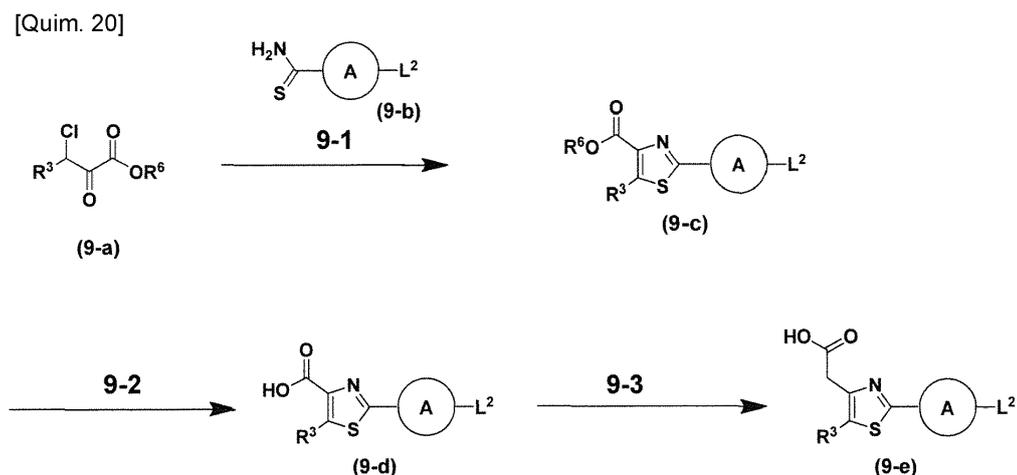


(en donde, R^3 , R^6 , L^2 y A son los mismos que antes).

5 El compuesto representado por (8-c) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (8-a) y el compuesto representado por la Fórmula (8-b) a través de una reacción de formación de anillo de oxazol en presencia de un ácido (Etapa 8-1). Aquí, el ácido puede ser ilustrado mediante ácido sulfúrico conc. Aquí, el compuesto representado por la Fórmula (8-a) y el compuesto representado por la Fórmula (8-b) están disponibles como compuestos comerciales o compuestos conocidos; alternativamente, pueden ser compuestos que se sintetizan a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica

10 conocidos por los expertos en la técnica.

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (2-b), un compuesto representado por la Fórmula (9-e) se puede producir mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 9.



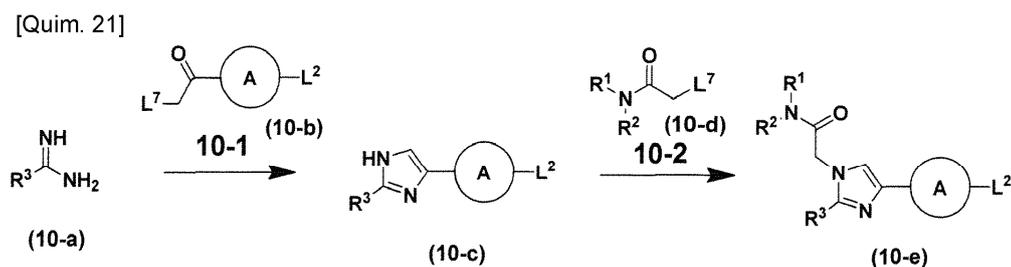
(en donde, R^3 , R^6 , L^2 y A son los mismos que antes).

15 El compuesto representado por (9-c) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (9-a) y el compuesto representado por la Fórmula (9-b) a través de una reacción de formación de anillo de tiazol en un disolvente inerte (Etapa 9-1). Aquí, el compuesto representado por la Fórmula (9-a) y el compuesto representado por la Fórmula (9-b) puede estar disponible en forma de compuestos comerciales o compuestos conocidos; alternativamente, pueden ser compuestos que se sintetizan a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. El

20 compuesto representado por la Fórmula (9-d) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (9-c) por medio de la misma técnica que en la Etapa 2-1 que se muestra en el Esquema 2. El compuesto representado por la Fórmula (9-e) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (9-d) por medio de la misma técnica que en la Etapa 5-6 que se muestra en el Esquema 5.

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (2-D), un compuesto representado por la Fórmula (10-e) se puede producir por medio del procedimiento sintético mostrado en el Esquema 10.

30



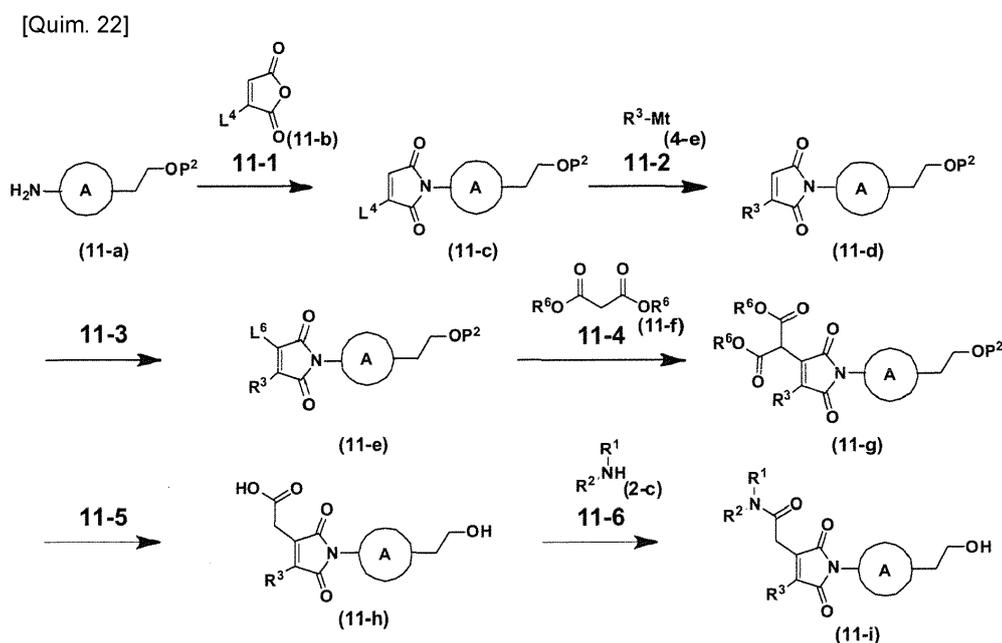
Esquema 10

(en donde, R^1 , R^2 , R^3 , L^2 , L^7 y A son los mismos que antes).

- 5 El compuesto representado por (10-c) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (10-a) y el compuesto representado por la Fórmula (10-b) a través de una reacción de formación de anillo de imidiazol en un disolvente inerte en presencia de una base (Etapa 10-1). Aquí, el compuesto representado por la Fórmula (10-a) y el compuesto representado por la Fórmula (10-b) están disponibles como compuestos comerciales o compuestos conocidos; alternativamente, pueden ser compuestos que se sintetizan a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

- 15 El compuesto representado por la Fórmula (10-e) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (10-c) y el compuesto representado por la Fórmula (10-d) a través de una reacción de alquilación en un disolvente inerte en presencia de una base (Etapa 10-2).

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (1-a), un compuesto representado por la Fórmula (11-i) se puede producir por medio del procedimiento sintético mostrado en el Esquema 11.



Esquema 11

- 20 (en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , L^4 , Mt y A son los mismos que antes; P^2 representa un grupo protector para un grupo hidroxilo, tal como un grupo metoximetilo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo acetilo, un grupo bencilo, un grupo tetrahidropiranilo, o un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo [véase Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, INC.] o un átomo de hidrógeno).

- 25 El compuesto representado por la Fórmula (11-c) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (11-a) y el compuesto representado por la Fórmula (11-b) a través de una reacción de ciclación en un disolvente inerte o en una forma exenta de disolvente en presencia o ausencia de un ácido (Etapa 11-1). Aquí, el compuesto representado por la Fórmula (11-a) y el compuesto representado por la Fórmula (11-b) están disponibles

como compuestos comerciales o compuestos conocidos; alternatively, pueden ser compuestos que se sintetizan a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

5 El compuesto (11-c) se puede convertir en el compuesto representado por la Fórmula (11-d) por medio de la misma técnica que en la Etapa 4-3 del Esquema 4 (Etapa 11-2).

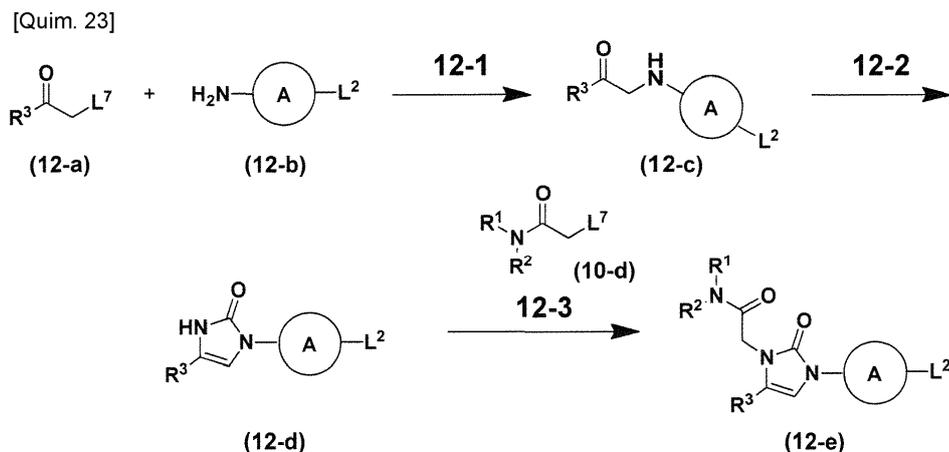
10 El compuesto (11-d) se somete a continuación a una reacción de halogenación con cloro, bromo, yodo o N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, cloruro de tionilo o similares, para convertirlo en el compuesto (11-e) que tiene un átomo de halógeno introducido en el mismo (Etapa 11-3).

15 El compuesto representado por la Fórmula (11-g) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (11-e) y el compuesto representado por la Fórmula (11-f) a través de una reacción de sustitución nucleofílica en un disolvente inerte en presencia de una base (Etapa 11-4). Aquí, el compuesto representado por la Fórmula (11-f) está disponible como un compuesto comercial o un compuesto conocido; alternatively, puede ser un compuesto como los sintetizados a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

20 El compuesto representado por la Fórmula (11-h) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (11-g) a través de la hidrólisis del éster en un disolvente inerte en presencia de un ácido, seguido de la reacción de descarboxilación subsiguiente y la retirada de la grupo protector P² (Etapa 11-5).

25 El compuesto (11-h) se puede convertir en el compuesto de amida (11-i) mediante la misma técnica que en la Etapa 2-2 del Esquema 2 (Etapa 11-6).

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (2-D), un compuesto representado por la Fórmula (12-e) se puede producir por medio del procedimiento sintético mostrado en el Esquema 12.



Esquema 12

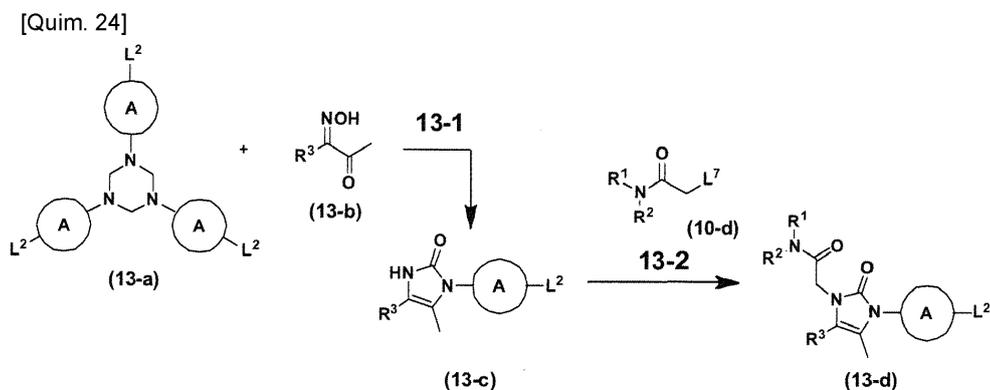
30 (en donde, R¹, R², R³, L², L⁷ y A son los mismos que antes).

35 El compuesto representado por (12-c) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (12-a) y el compuesto representado por la Fórmula (12-b) a través de una reacción de alquilación en un disolvente inerte o en una forma exenta de disolvente en presencia de una base (Etapa 12-1). Aquí, el compuesto representado por la Fórmula (12-a) y el compuesto representado por la Fórmula (12-b) están disponibles como compuestos comerciales o compuestos conocidos; alternatively, pueden ser compuestos como los sintetizados a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

40 El compuesto representado por la Fórmula (12-d) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (12-c) y cianato de potasio, cianato de sodio o similares a través de una reacción de cierre de anillo ya sea en o en ausencia de un disolvente inerte en el presencia o ausencia de un ácido (Etapa 12-2).

45 El compuesto (12-d) se puede convertir en un compuesto de amida (12-e) mediante la misma técnica que en la Etapa 10-2 del Esquema 10 (Etapa 12-3).

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (2-D), un compuesto representado por la Fórmula (13-d) se puede producir por medio del procedimiento sintético mostrado en el Esquema 13.



Esquema 13

5

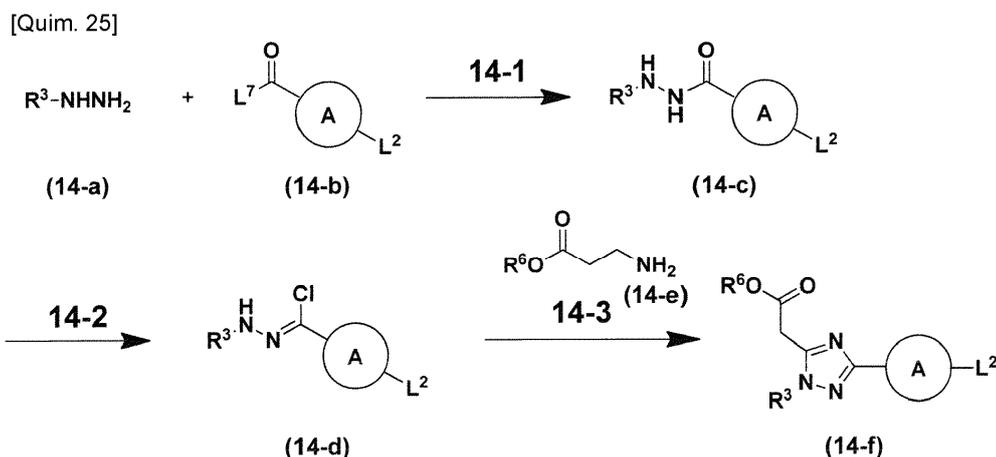
(en donde, R¹, R², R³, L², L⁷ y A son los mismos que antes).

El compuesto representado por la Fórmula (13-c) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (13-a) y el compuesto representado por la Fórmula (13-b) mediante reacción en un disolvente inerte (Etapa 13-1). Aquí, el compuesto representado por la Fórmula (13-a) y el compuesto representado por la Fórmula (13-b) están disponibles como compuestos comerciales o compuestos conocidos; alternativamente, pueden ser compuestos como los sintetizados a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

El compuesto (13-c) se puede convertir en el compuesto (13-d) mediante la misma técnica que en la Etapa 10-2 del Esquema 10 (Etapa 13-2).

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (2-a), un compuesto representado por la Fórmula (14-f) se puede producir por medio del procedimiento sintético mostrado en el Esquema 14.

20



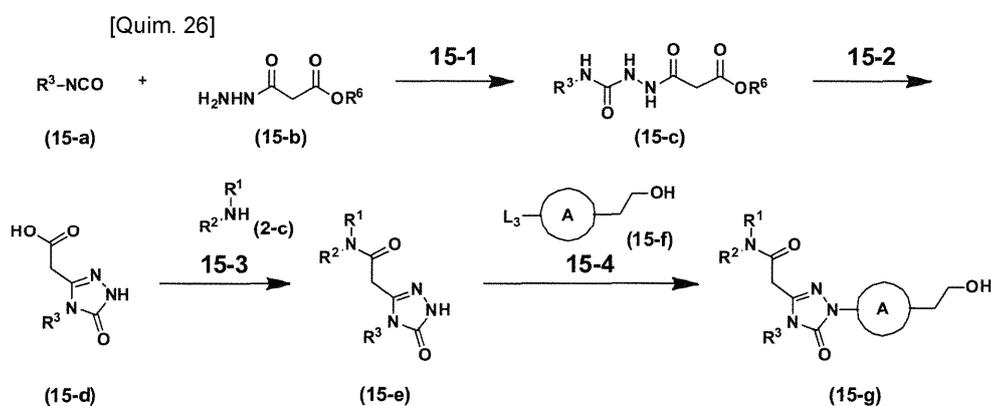
Esquema 14

(en donde, R³, R⁶, L², L⁷ y A son los mismos que antes).

El compuesto representado por la Fórmula (14-c) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (14-a) con un haluro de ácido representado por la Fórmula (14-b) (Etapa 14-1). La reacción en la Etapa 14-1 se lleva a cabo en un disolvente tal como cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo o mezclas disolventes de los mismos en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina bajo las condiciones de temperatura de cerca de 0°C a cerca de la temperatura ambiente. Aquí, el compuesto representado por la Fórmula (14-a) y el compuesto representado por la Fórmula (14-b) están disponibles como compuestos comerciales o compuestos conocidos; alternativamente, pueden ser compuestos que se sintetizan a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los

expertos en la técnica.

- 5 El compuesto representado por la Fórmula (14-d) se puede obtener por una reacción de halogenación del compuesto representado por la Fórmula (14-c) (Etapa 14-2). Los ejemplos de la reacción de halogenación incluyen un método que utiliza tetracloruro de carbono y trifenílfosfina, y un método que utiliza cloruro de tionilo u oxiclورو de fósforo. Estas reacciones pueden emplear disolventes tales como tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, o mezclas disolventes de los mismos. Estas reacciones pueden llevarse a cabo de -50 a 100°C.
- 10 El compuesto representado por la Fórmula (14-f) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (14-d) y el compuesto de amina representado por la Fórmula (14-e) a través de reacción en presencia de un agente oxidante (Etapa 14-3). Los ejemplos del agente oxidante incluyen carbonato de plata, peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, reactivo de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona), etc.
- 15 Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (1-a), un compuesto representado por la Fórmula (15-g) se puede producir por medio del procedimiento sintético mostrado en el Esquema 15.

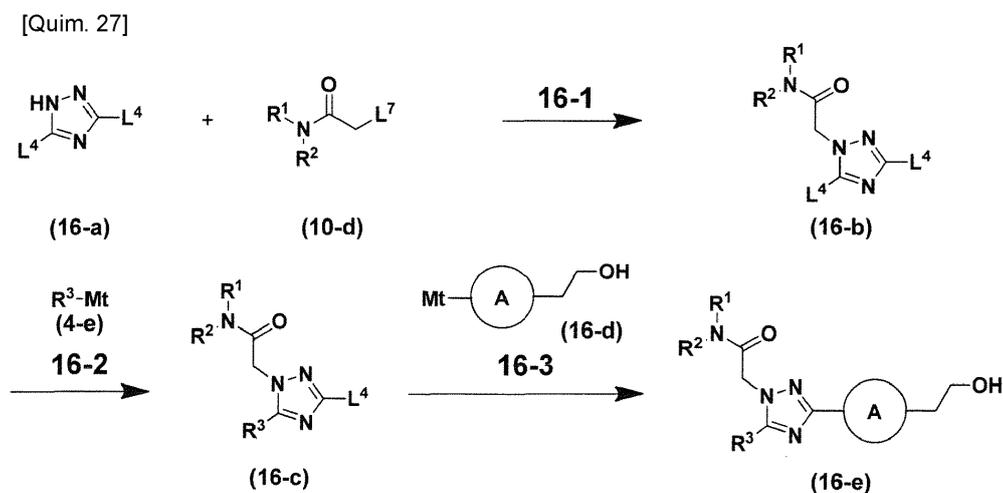


Esquema 15

- 20 (en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , L^3 y A son los mismos que antes).

- 25 El compuesto representado por la Fórmula (15-c) se puede obtener a partir del derivado isocianato representado por la Fórmula (15-a) y el compuesto representado por la Fórmula (15-b) permitiendo que esta último actúe sobre el primero (Etapa 15-1). La reacción en la Etapa 15-1 se lleva a cabo en un disolvente tal como cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo o mezclas disolventes de los mismos con condiciones de temperatura de una temperatura de cerca de la temperatura ambiente a cerca del punto de ebullición del disolvente. Aquí, el compuesto representado por la Fórmula (15-a) y el compuesto representado por la Fórmula (15-b) están disponibles como compuestos comerciales o compuestos conocidos; alternativamente, pueden ser compuestos que se sintetizan a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.
- 30 El compuesto representado por la Fórmula (15-d) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (15-c) a través de reacción en condiciones alcalinas (Etapa 15-2). La reacción en la Etapa 15-2 se lleva a cabo en un disolvente tal como agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, o mezclas disolventes de los mismos en presencia de una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio o hidróxido de bario en condiciones de temperatura de cerca de la temperatura ambiente a cerca del punto de ebullición del disolvente. El compuesto representado por la Fórmula (15-e) se puede obtener por una reacción de amidación del compuesto representado por la Fórmula (15-d) con una amina (2-c) (Etapa 15-3). Los ejemplos de la reacción de amidación que se pueden utilizar en la Etapa 15-3 incluyen un método que utiliza un agente de deshidratación-condensación. Los ejemplos del agente de deshidratación-condensación incluyen 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dicitlohexilcarbodiimida, difenilfosfonilazida, y carbonildiimidazol; si fuera necesario, se puede utilizar un agente de activación, tal como 1-hidroxibenzotriazol o hidroxisuccinimida. Los ejemplos del disolvente de reacción incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, acetato de etilo, y mezclas disolventes de los mismos. El procedimiento se puede realizar utilizando una base, ejemplos de las cuales incluyen aminas orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina; sales de ácidos orgánicos tales como 2-etilhexanoato sodio y 2-etilhexanoato de potasio; y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila de -50°C a cerca del punto de ebullición del disolvente de reacción. La conversión en el compuesto (15-g) se puede lograr mediante la reacción de Ullmann entre el compuesto (15-e) y el compuesto (15-f) mediante la misma técnica que en la Etapa 4-1 del Esquema 4.
- 45

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (1-a), un compuesto representado por la Fórmula (16-e) se puede preparar mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 16.



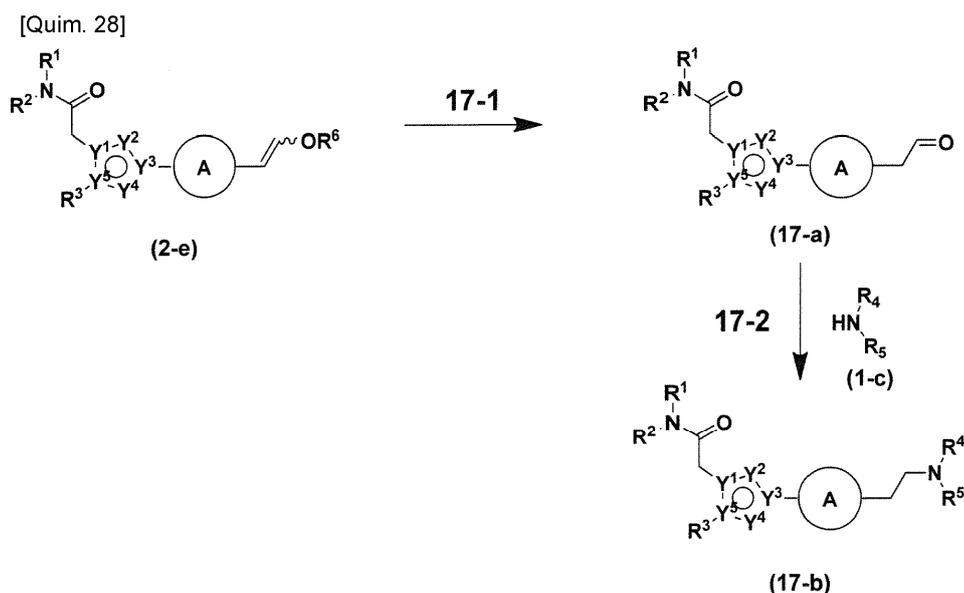
Esquema 16

5 (en donde, R¹, R², R³, L⁴, L⁷, Mt y A son los mismos que antes).

10 El compuesto representado por la Fórmula (16-b) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (16-a) y el compuesto representado por la Fórmula (10-d) a través de una reacción de alquilación por medio de la misma técnica que en la Etapa 10-2 del Esquema 10. Aquí, el compuesto representado por la Fórmula (16-a) y el compuesto representado por la Fórmula (10-d) están disponibles como compuestos comerciales o compuestos conocidos; alternatively, pueden ser compuestos como los sintetizados a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

15 El compuesto (16-b) se puede convertir en el compuesto representado por la Fórmula (16-c) por medio de la misma técnica que en la Etapa 4-3 del Esquema 4 (Etapa 16-2). El compuesto representado por la Fórmula (16-e) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (16-c) y el compuesto representado por la Fórmula (16-d) a través de una reacción de acoplamiento mediante la misma técnica que en la Etapa 4-3 del Esquema 4 (Etapa 16-3).

20 Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (I), un compuesto representado por la Fórmula (17-b) se puede preparar mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 17.

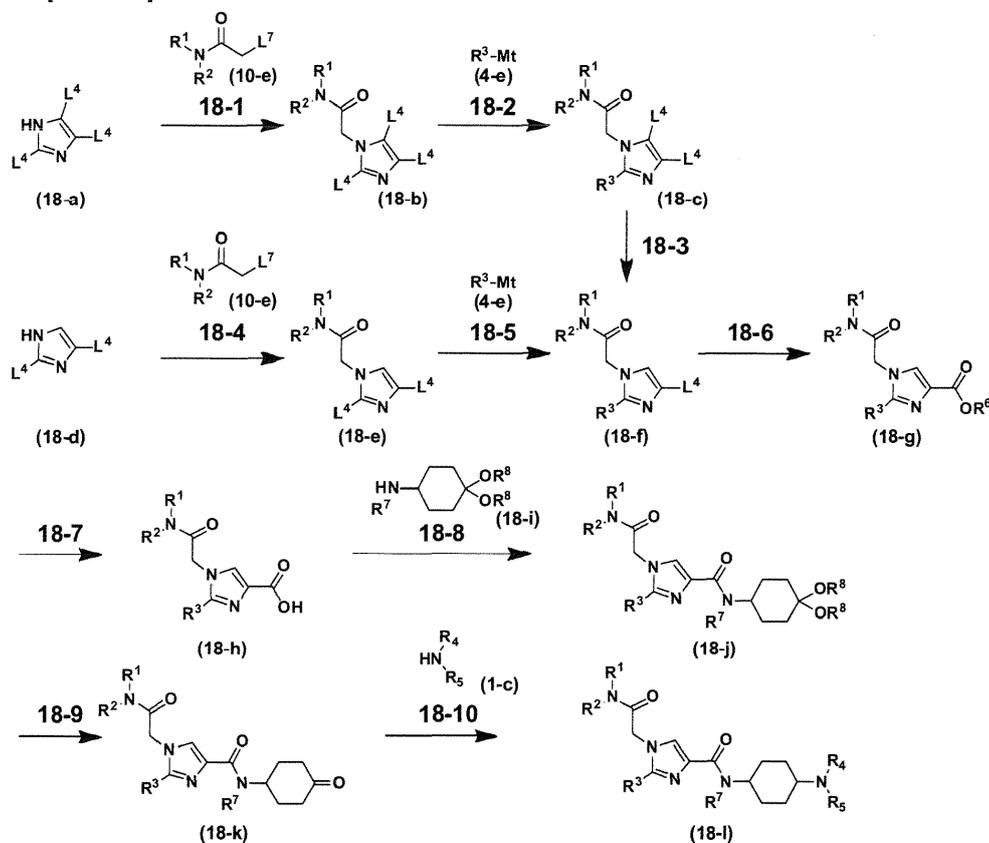


Esquema 17

(en donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵ y A son los mismos que antes).

- 5 El compuesto representado por la Fórmula (17-a) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (2-f) a través de una reacción de hidrólisis en un disolvente acuoso en presencia de un catalizador ácido. El examen amplio de la reacción de hidrólisis se encuentra en Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, INC. (Etapa 17-1)
- 10 El compuesto representado por la Fórmula (17-b) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (17-a) y el compuesto representado por la Fórmula (1-c) a través de una reacción de aminación reductora (Etapa 17-2). La reacción de aminación reductora se lleva a cabo haciendo reaccionar el aldehído (17-a) con una amina correspondiente (1-c) para generar un derivado imina, que después se reduce con un agente reductor tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, o mezclas disolventes de los mismos en la presencia o ausencia de un catalizador ácido bajo las condiciones de temperatura de -70°C a temperatura ambiente. Alternativamente, la reacción puede emplear gas de hidrógeno utilizando paladio sobre carbono o similares como catalizador; alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo utilizando otros reactivos de boro tales como borohidruro, borohidruro de sodio, y cianoborohidruro de sodio.
- 20 Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (I), un compuesto representado por la Fórmula (18-1) se puede preparar mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 18.

[Quim. 29]



(en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^4 , L^7 y A son los mismos que antes; R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_5 ; R^8 representa un grupo protector para un grupo carbonilo, tal como un grupo metilo o un grupo etilo; alternativamente, los grupos R^8 adyacentes se pueden combinar para formar un anillo [véase Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, INC.]

5

10

El compuesto (18-a) se puede convertir en el compuesto representado por la Fórmula (18-b) por medio de la misma técnica que en la Etapa 10-2 del Esquema 10 (Etapa 18-1). Aquí, el compuesto (18-a) está disponible como un compuesto comercial o un compuesto conocido; alternativamente, puede ser un compuesto tal como los sintetizados a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

15

El compuesto representado por la Fórmula (18-b) se puede convertir al compuesto representado por la Fórmula (18-c) por medio de la misma técnica que en la Etapa 4-2 del Esquema 4 (Etapa 18-2).

20

El compuesto representado por la Fórmula (18-f) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (18-c) a través de una reacción de deshalogenación en un disolvente inerte en presencia de una base (Etapa 18-3).

25

El compuesto representado por la Fórmula (18-d) se puede convertir al compuesto representado por la Fórmula (18-e) por medio de la misma técnica que en la Etapa 10-2 del Esquema 10 (Etapa 18-4). Aquí, el compuesto representado por la Fórmula (18-d) está disponible como un compuesto comercial o un compuesto conocido; alternativamente, puede ser un compuesto tal como los sintetizados a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

30

El compuesto representado por la Fórmula (18-e) se puede convertir al compuesto representado por la Fórmula (18-f) por medio de la misma técnica que en la Etapa 4-2 del Esquema 4 (Etapa 18-5).

El compuesto representado por la Fórmula (18-g) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (18-f) con monóxido de carbono y R^6OH en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base

y en presencia de un catalizador de paladio, utilizando opcionalmente un ligando para el catalizador de paladio (Etapa 18-6) (véase Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, INC). Los ejemplos del catalizador de paladio mencionado aquí incluyen acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobisacetronitrilopaladio(II), y tetraquistrifenilfosfina-paladio(0). Los ejemplos del ligando incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina, 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo (BINAP), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp).

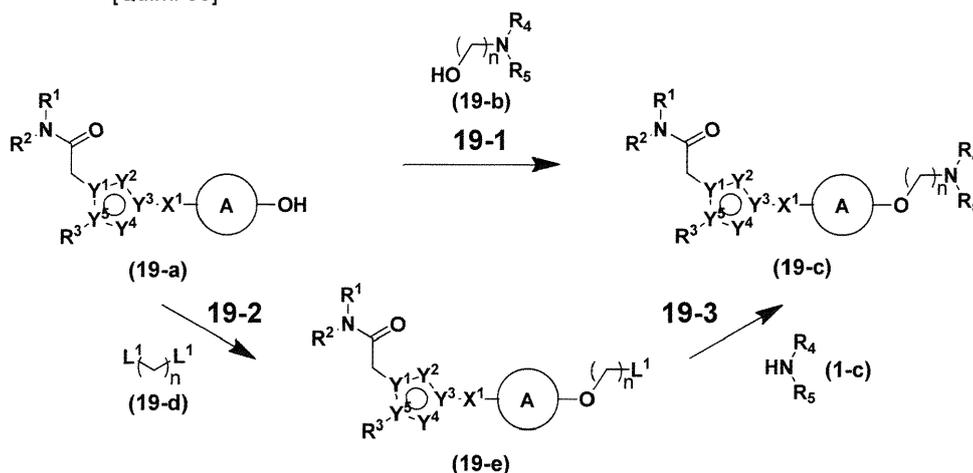
El compuesto representado por la Fórmula (18-g) se puede convertir al compuesto representado por la Fórmula (18-h) por medio de la misma técnica que en la Etapa 2-1 del Esquema 2 (Etapa 18-7). El compuesto representado por la Fórmula (18-j) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (18-h) y el compuesto representado por la Fórmula (18-i) a través de una reacción de amidación mediante la misma técnica que en la Etapa 2-2 del Esquema 2 (Etapa 18-8).

El compuesto (18-k) se puede producir a partir del compuesto (18-j) mediante la eliminación de los grupos protectores R⁸ para un grupo carbonilo, utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica [véase Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, INC.] (Etapa 18-9).

El compuesto (18-k) se puede convertir en el compuesto representado por la Fórmula (18-1) por medio de la misma técnica que en la Etapa 17-2 del Esquema 17 (Etapa 18-10).

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (I), un compuesto representado por la Fórmula (19-c) se puede preparar mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 19.

[Quim. 30]



Esquema 19

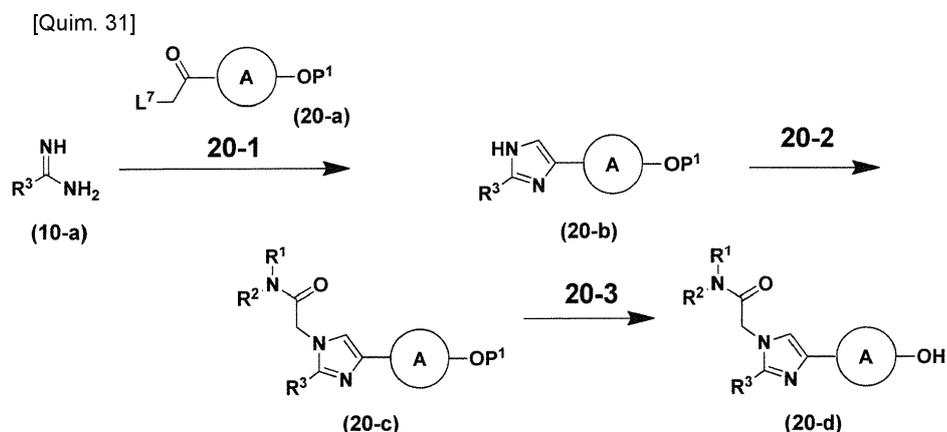
en donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, L¹, X¹ y A son los mismos que antes; n es un número entero de 1 a 5).

El compuesto representado por la Fórmula (19-c) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (19-a) y el compuesto representado por la Fórmula (19-b) a través de la reacción en las condiciones de la reacción de Mitsunobu (Etapa 19-1). El examen amplio de la reacción de Mitsunobu se encuentra en Synthesis. 1981, 1-28.; Chem. Asian J. 2007, 2, 1340-1355.; Chem. Pharm. Bull. 2003, 51(4), 474-476.

El compuesto representado por la Fórmula (19-e) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (19-a) y el compuesto representado por la Fórmula (19-d) a través de reacción en condiciones alcalinas (Etapa 19-2). La reacción en la Etapa 19-2 se lleva a cabo en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetonitrilo, etanol, alcohol isopropílico o mezclas disolventes de los mismos en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina bajo las condiciones de temperatura de cerca de 0°C a cerca del punto de ebullición del disolvente.

El compuesto representado por la Fórmula (19-c) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (19-e) con un compuesto de la clase de las aminas que se representa mediante la Fórmula (1-c) (Etapa 19-3). La reacción en la Etapa 19-3 se lleva a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa 1-2.

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (19-a), un compuesto representado por la Fórmula (20-d) se puede preparar mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 20.

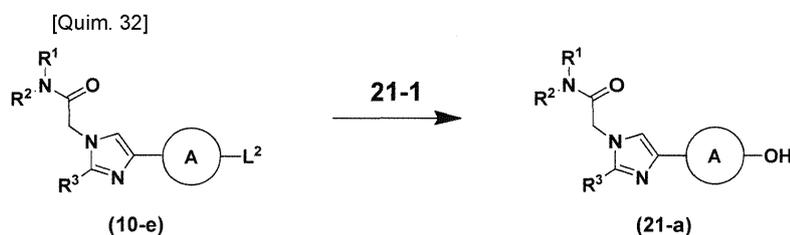


Esquema 20

5 (en donde, R¹, R², R³, L⁷, P¹ y A son los mismos que antes).

10 El compuesto representado por la Fórmula (10-a) se puede convertir al compuesto representado por la Fórmula (20-b) por medio de la misma técnica que en la Etapa 10-1 del Esquema 10 (Etapa 20-1). El compuesto representado por la Fórmula (20-b) se puede convertir al compuesto representado por la Fórmula (20-c) por medio de la misma técnica que en la Etapa 10-2 del Esquema 10 (Etapa 20-2). El compuesto representado por la Fórmula (20-c) puede ser convertido en el compuesto representado por la Fórmula (20-d) por medio de la misma técnica que en la Etapa 5-8 del Esquema 5 (Etapa 20-3).

15 Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (19-a), un compuesto representado por la Fórmula (21-a) se puede preparar mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 21.

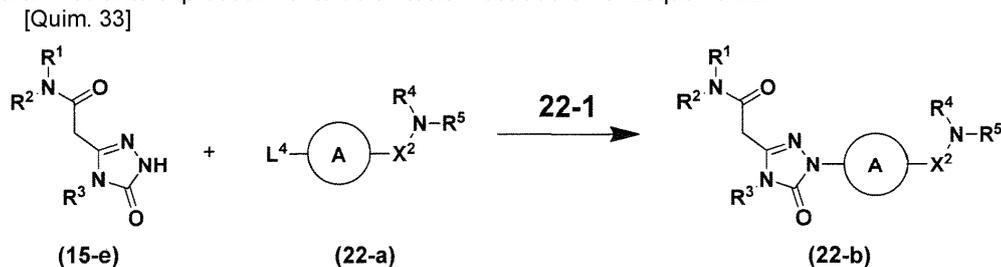


Esquema 21

20 (en donde, R¹, R², R³, L² y A son los mismos que antes).

25 El compuesto representado por la Fórmula (21-a) se puede obtener preparando primero un derivado de ácido borónico a partir del compuesto representado por la Fórmula (10-e) y después hidroxilando el derivado con un perácido (Etapa 21-1). Esta etapa se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2006/021886.

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (I), un compuesto representado por la Fórmula (22-b) se puede preparar mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 22.

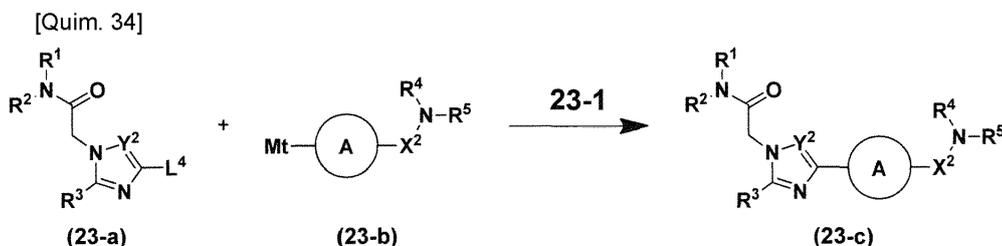


Esquema 22

(en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^4 , X^2 y A son los mismos que antes).

El compuesto representado por la Fórmula (22-b) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (15-e) con el compuesto representado por la Fórmula (22-a) (Etapa 22-1). La reacción en la Etapa 22-1 se lleva a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa 15-4.

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (I), un compuesto representado por la Fórmula (23-c) se puede preparar mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 23.



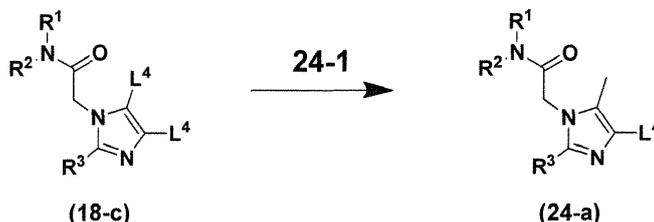
Esquema 23

(en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^4 , X^2 , Y^2 , Mt y A son los mismos que antes).

El compuesto representado por la Fórmula (23-c) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (23-a) con el compuesto representado por la Fórmula (23-b) (Etapa 23-1). La reacción en la Etapa 23-1 se lleva a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa 4-3.

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (23-a), un compuesto representado por la Fórmula (24-a) se puede preparar mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 24.

[Quim. 35]

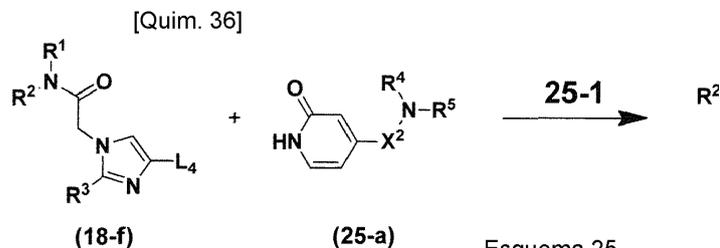


Esquema 24

(en donde, R^1 , R^2 , R^3 y L^4 A son los mismos que antes).

El compuesto representado por la Fórmula (24-a) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (18-c) con un agente de metilación tal como yoduro de metilo en presencia de una base (Etapa 24-1).

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (I), un compuesto representado por la Fórmula (25-b) se puede preparar mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 25.

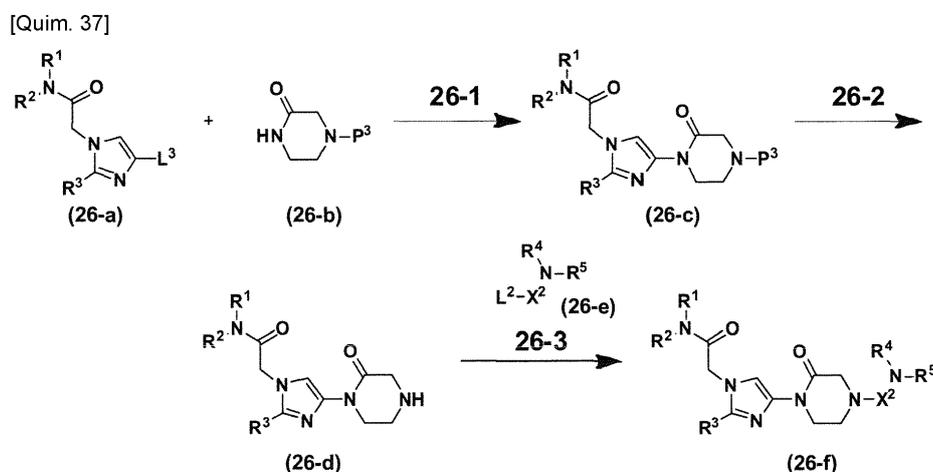


Esquema 25

(en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^4 y X^2 son los mismos que antes).

El compuesto representado por la Fórmula (25-b) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (18-f) con el compuesto representado por la Fórmula (25-a) (Etapa 25-1). La reacción en la Etapa 25-1 se lleva a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa 4-1.

Entre los compuestos representados por la anterior Fórmula (I), un compuesto representado por la Fórmula (26-f) se puede preparar mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 26.



Esquema 26

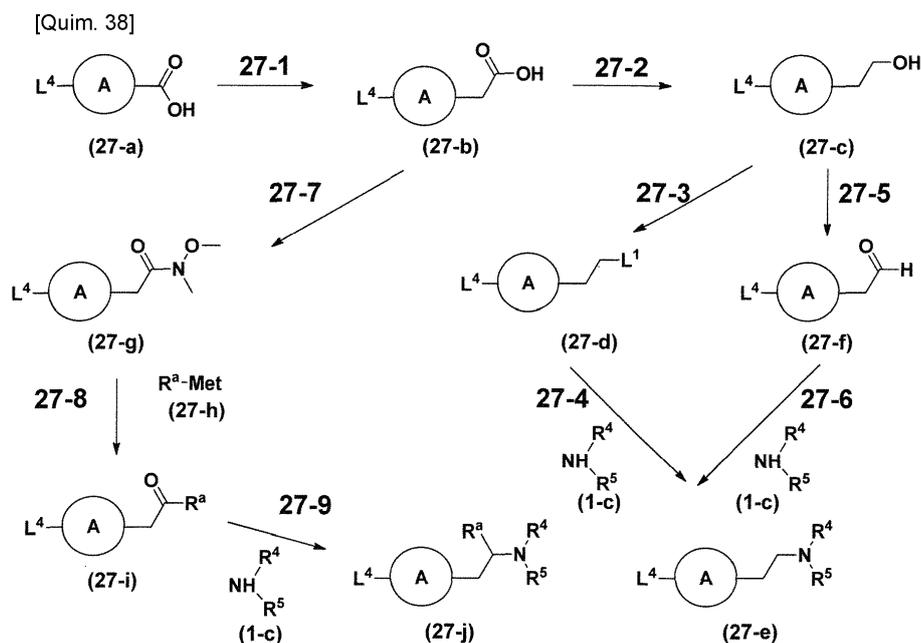
5 (en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^4 y X^2 son los mismos que antes; P^3 representa un grupo protector para grupos amino, tal como un grupo benciloxycarbonilo, un grupo aliloxycarbonilo, un grupo terc-butylcarbonilo o un grupo p-toluenosulfonilo [véase Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, INC.]

10 El compuesto representado por la Fórmula (26-c) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (26-a) con el compuesto representado por la Fórmula (26-b) (Etapa 26-1). La reacción en la Etapa 26-1 se lleva a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa 4-1. Aquí, el compuesto representado por la Fórmula (26-b) está disponible como un compuesto comercial o un compuesto conocido; alternativamente, puede ser un compuesto tal como los sintetizados a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

15 El compuesto representado por la Fórmula (26-d) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (26-c) mediante eliminación del grupo protector P^3 utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica [véase Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, INC.] (Etapa 26-2).

20 El compuesto representado por la Fórmula (26-f) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (26-d) con el compuesto representado por la Fórmula (26-e) (Etapa 26-3). La reacción en la Etapa 26-3 se lleva a cabo en las mismas condiciones que en la Etapa 1-2.

25 Entre los compuestos representados por la Fórmula (22-a), los compuestos representados por la Fórmula (27-e) y la Fórmula (27-j) se pueden preparar mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 27.



Esquema 27

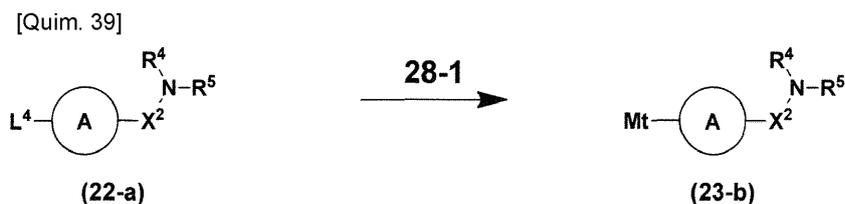
(en donde, R^4 , R^5 , R^7 , L^1 , L^4 y A son los mismos que antes; Met representa un metal tal como - MgBr, MgCl, o -Li; y R^a representa un grupo metilo o etilo).

5

El compuesto representado por la Fórmula (27-b) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (27-a) a través de homologación por medio de la reacción Arndt-Eistert (Etapa 27-1). El examen amplio de la reacción de Arndt-Eistert se puede encontrar en Chem. Ber., 1927, 60, 1364. Aquí, el compuesto (27-a) está disponible como un compuesto comercial o un compuesto conocido; alternatively, puede ser un compuesto tal como los sintetizados a partir de compuestos comerciales o compuestos conocidos utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. El compuesto representado por la Fórmula (27-c) se puede obtener reduciendo el compuesto representado por la Fórmula (27-b) (Etapa 27-2). La reacción de reducción en la Etapa 27-2 se lleva a cabo en un disolvente tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico, o mezclas disolventes de los mismos en presencia de un agente reductor tal como un complejo de borano-THF o hidruro de litio y aluminio bajo las condiciones de temperatura de -78°C a cerca de la temperatura ambiente. El compuesto representado por la Fórmula (27-e) se puede preparar a partir del compuesto representado por la Fórmula (27-c) por medio de la conversión del grupo hidroxilo en un grupo eliminable (Etapa 27-3) y a continuación permitiendo que una amina (1-c) actúe sobre el compuesto resultante (Etapa 27-4). El compuesto representado por la Fórmula (27-e) se puede obtener también mediante oxidación del grupo hidroxilo del compuesto representado por la Fórmula (27-c) a un grupo aldehído a través de una reacción de oxidación común (Etapa 27-5) y a continuación realizando una reacción de aminación reductora con la amina (1-c) (Etapa 27-6). La Etapa 27-3, la Etapa 27-4 y la etapa 27-6 se llevan a cabo con arreglo a las mismas condiciones de reacción que para la Etapa 1-1, la Etapa 1-2 y la Etapa 17-2, respectivamente. El compuesto representado por la Fórmula (27-j) se puede obtener mediante la conversión del compuesto representado por la Fórmula (27-b) en una amida de Weinreb (Etapa 27-7), a continuación, permitiendo después que un reactivo organometálico correspondiente (por ejemplo, un reactivo de Grignard o un reactivo de organolitio) actúe sobre la amida de forma que se convierta en una forma cetónica (27-i) (Etapa 27-8), y sometiendo después de eso la forma cetónica a una reacción de aminación reductora con la amina (1-c) (Etapa 27-9). La reacción en la Etapa 27-7 se lleva a cabo en presencia de N,O-dimetilhidroxilamina en las mismas condiciones de amidación que las de la Etapa 2-2. La reacción en la Etapa 27-8 es una en la que se permite que el compuesto representado por la Fórmula (27-h) (un reactivo metálico tal como un reactivo de Grignard o un reactivo organolitio) actúe en un disolvente tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico, o mezclas disolventes de los mismos con las condiciones de temperatura de -78°C a cerca de la temperatura ambiente.

El compuesto representado por la Fórmula (23-b) se puede preparar mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 28.

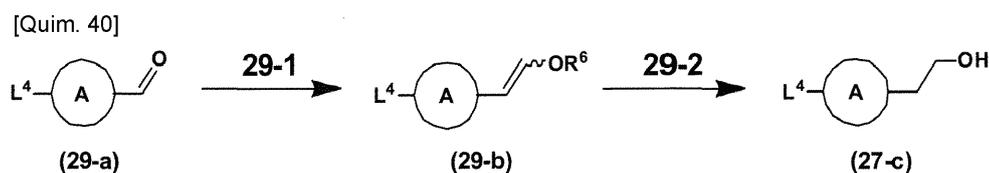
35



Esquema 28

(en donde, R⁴, R⁵, L⁴, X², Mt y A son los mismos que antes).

- 5 El compuesto representado por la anterior Fórmula (23-b) se puede sintetizar a partir del compuesto representado por la Fórmula (22-a) a través de una reacción de intercambio de metal en presencia o ausencia de un catalizador de metal de transición y en presencia o ausencia de una base (Etapa 28-1). Aquí, la "reacción de intercambio de metal" se puede ilustrar mediante una reacción tal que (22-a) se trata con pinacolato borano o bispinacol diborano en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de paladio, utilizando opcionalmente un ligando para el catalizador de paladio, en presencia de una base tal como acetato de potasio o trietilamina (ver Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, INC). Los ejemplos del catalizador de paladio mencionado aquí incluyen acetato de paladio(II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobisacetoneitrilpaladio(II), y tetraquitrifenilfosfina-paladio(0). Los ejemplos del ligando incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina, 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo (BINAP), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp). Otro ejemplo de la reacción de intercambio de metal que se puede producir es una en la que (22-a) se convierte en un reactivo de Grignard, un reactivo de organolitio o similares en un disolvente inerte utilizando diversos mecanismos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica y después de eso el reactivo se trata con borato de trimetilo, borato de trietilo, borato de triisopropilo o similares.
- 10
- 15
- 20 El compuesto representado por la Fórmula (27-c) se puede preparar mediante el procedimiento de síntesis mostrado en el Esquema 29.



Esquema 29

- 25 (en donde, R⁶, L⁴ y A son los mismos que antes).

El compuesto representado por la Fórmula (29-b) se puede obtener a partir del compuesto representado por la Fórmula (29-a) a través de homologación por medio de la reacción de Wittig (Etapa 29-1). El examen amplio de la reacción de Wittig se puede encontrar en Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc.

30

El compuesto (29-b) se puede convertir en el compuesto representado por la Fórmula (27-c) por medio de la misma técnica que en la Etapa 2-6 del Esquema 2 (Etapa 29-2).

35 Ejemplos

La presente invención se describirá ahora con más detalle mediante Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo, que no se pretende de ningún modo que limiten la presente invención y pueden ser modificados sin apartarse del alcance de la presente invención.

40

- En los Ejemplos y los ejemplos de Referencia, el "separador de fases" en el post-tratamiento es un Separador de Fases ISOLUTE (marca registrada) Biotage Inc. En la purificación mediante cromatografía en columna, para el "Cartucho SNAP KP-NH", se utilizó un cartucho SNAP KP-NH de Biotage Inc., para el "Cartucho SNAP KP-Sil", se utilizó un Cartucho SNAP KP-Sil de Biotage Inc., para el "Cartucho SNAP HP-Sil" un Cartucho SNAP HP-Sil de Biotage Inc., y para "Chromatorex (marca registrada) NH" se utilizó Chromatorex (marca registrada) NH de Fuji Silysia Chemical Ltd.. En la purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa (PTLC), se utilizó gel de sílice 60F₂₅₄, 20 cm x 20 cm, de Merck. En la purificación mediante "cromatografía de columna de fase inversa", se utilizó Waters SunFire prep C₁₈ OBD, 5,0 μm, φ 30 x 50 mm o YMC-Actus Triart C₁₈, 5,0 μm, φ 30 x 50 mm.
- 45

- 50 Los datos descritos en los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos siguientes se obtuvieron por medio de la medición

con los siguientes aparatos:

Espectrómetro para RMN: JNM-CEPA 600 (600 MHz, JEOL Ltd), JNM-CEPA 500 (500 MHz, JEOL Ltd), UNITY NOVA 300 (300 MHz, Varian, Inc), o GEMINI 2000/200 (200 MHz, Varian, Inc).;

Espectrómetro para EM: LCMS-2010EV (Shimadzu Corporation) o Platform LC (Micromass, Ltd.).

En los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos siguientes, cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas (LCMS) se realizó bajo las siguientes condiciones de medida:

Condición 1

Aparato: Platform LC (Micromass, Ltd.) y Agilent 1100 (Agilent Technologies, Inc).;

Columna: SunFire C₁₈, 2,5 µm, φ 4,6 x 50 mm (Waters Corporation);

Disolvente: Solución A, agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%; Solución B, acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%;

Gradiente: 0 min (Solución A/Solución B = 90/10), 0,5 min (Solución A/Solución B = 90/10), 5,5 min (Solución A/Solución B = 20/80), 6,0 min (Solución A/Solución B = 1/99), y 6,3 min (Solución A/Solución B = 1/99);

Velocidad de flujo: 1 ml/min, Detección: 254 nm; e

Ionización: ionización por electrones (ESI).

Condición 2-1

Aparato: Agilent 2900 y Agilent 6150;

Columna Acquity CSH C₁₈, 1,7 µm, φ 2,1 x 50 mm;

Disolvente: Solución A, agua que contiene ácido fórmico 0,1%; Solución B, acetonitrilo que contiene ácido fórmico 0,1%;

Gradiente: 0 min (Solución A/Solución B = 80/20), 1,2-1,4 min (Solución A/Solución B = 1/99); y

Velocidad de flujo: 0,8 ml/min, Detección: 254 nm.

Condición 2-2

El aparato, la columna y el disolvente son los mismos que en la Condición 2-1;

Gradiente y velocidad de flujo: 0,8 ml/min durante 0 min (Solución A/Solución B = 95/5), 1,20 min (Solución A/Solución B = 50/50) y 1,0 ml/min durante 1,38 min (Solución A/solución B = 3/97); y

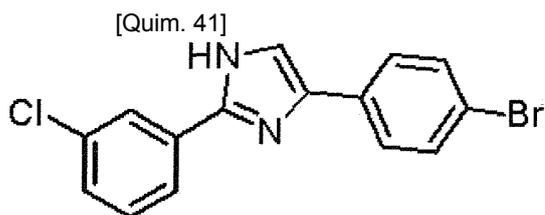
Detección: 254 nm.

En los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos siguientes, los compuestos se nombran utilizando ACD/Name (ACD/Labs de 12.01, Advanced Chemistry Development Inc).

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

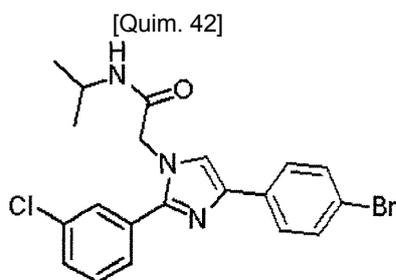
Salmuera (salmuera saturada), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio anhidro), K₂CO₃ (carbonato de potasio), Na₂CO₃ (carbonato de sodio), Na₂SO₄ (sulfato de sodio anhidro), NaHCO₃ (hidrogenocarbonato de sodio), NaOH (hidróxido de sodio), KOH (hidróxido de potasio), HCl (cloruro de hidrógeno), IPE (éter diisopropílico), THF (tetrahidrofurano), DMF (N,N-dimetilformamida), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), NH₄OH (amoníaco acuoso de 25 a 28%), EtOAc (acetato de etilo), CHCl₃ (cloroformo), DMSO (dimetilsulfóxido), MeCN (acetonitrilo), n-hexano (n-hexano), Et₃N (triethylamina), iPr₂NET (diisopropiletilamina), Pd(PPh₃)₄ [tetraquistrifenilfosfina paladio (0)], HATU [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio], DPPA (difenilfosforil azida), BH₃·THF (complejo de borano-tetrahidrofurano), NaBO₃·4H₂O (tetrahidrato de perborato de sodio), 9-BBN (9-borabicyclo[3,3,1]nonano), IBX (1-oxido de 1-hidroxi-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona), BBr₃ (tribromuro de boro), MsCl (cloruro de metanosulfonilo), TMSCH₂N₂ (trimetilsilil diazometano), n-BuLi (n-butil-litio), EDC · HCl [1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida], HOBt · H₂O (monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol), Cs₂CO₃ (carbonato de cesio), PdCl₂(PPh₃)₂ [dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)], NaBH₄ (borohidruro de sodio), Na₂SO₃ (sulfito de sodio), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ [complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)/diclorometano (1:1)], AcOK (acetato de potasio), Boc (terc-butoxicarbonilo), NBS (N-bromosuccinimida), NIS (N-yodosuccinimida), Tf₂O (anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico), NH₄Cl (cloruro de amonio), y TBDPS (terc-butildifenilsililo).

· Ejemplo de referencia P-A01: Síntesis de 4-(4-bromofenil)-2-(3-clorofenil)-1H-imidazol



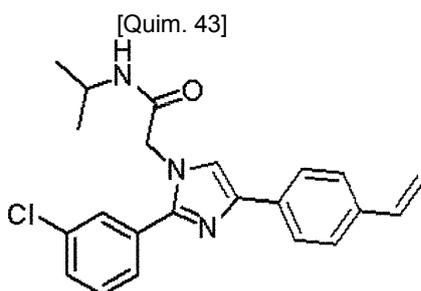
- 5 Una mezcla de 3-cloro-benzamidina (3,53 g), NaHCO_3 (7,67 g), se calentó a reflujo THF (35 mL) y agua (14 mL). Bajo reflujo continuado, se añadió una solución de 2,4'-dibromoacetofenona (5,23 g) en THF (14 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y se añadió agua para la extracción con CHCl_3 . Después de secar la capa orgánica con Na_2SO_4 , el desecante se separó por filtración y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Chromatorex NH; fase móvil: EtOAc/n-hexano = 0/100 - 50/50; v/v) para proporcionar el compuesto del título (4,18 g en forma de un sólido de color amarillo).
- 10 EM (ESI pos.) m/z: 333, 335 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

- 15 · Ejemplo de referencia P-A02: Síntesis de 2-[4-(4-bromofenil)-2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



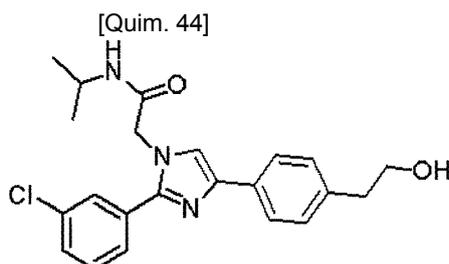
- 20 Una mezcla del compuesto (4,18 g) obtenido en el Ejemplo de referencia P-A01, 2-bromo-N-isopropilacetamida (3,39 g), K_2CO_3 (3,46 g), y DMF (84 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y el sólido que precipitó tras la adición de IPE se recuperó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (4,14 g en forma de un sólido de color pardo pálido).
- 25 EM (ESI pos.) m/z: 432, 434 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

- Ejemplo de referencia P-A03: Síntesis de 2-[2-(3-clorofenil)-4-(4-etenilfenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



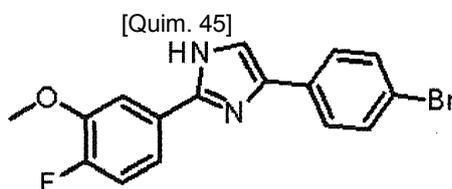
- 30 Una mezcla del compuesto (1,03 g) obtenido en el Ejemplo de referencia P-A02, tributil(vinil)estaño (0,76 mL), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (274 mg) y tolueno (20 mL) se agitó a una temperatura externa de 100°C . Se añadieron adicionalmente tributil(vinil)estaño (0,76 mL) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (274 mg) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 100°C durante 7 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (Chromatorex NH; fase móvil: n-hexano/ CHCl_3 = 90/10 - 50/50; v/v) para proporcionar el compuesto del título (660 mg en forma de un sólido incoloro).
- 35 EM (ESI pos.) m/z: 380 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

- 40 · Ejemplo de referencia P-A04: Síntesis de 2-[2-(3-clorofenil)-4-[4-(2-hidroxietyl)fenil]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



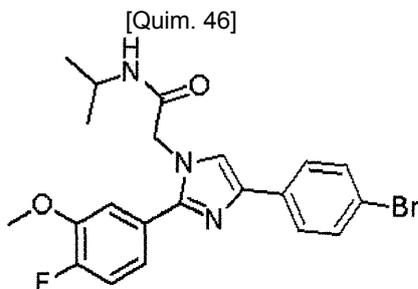
A una solución en THF (20 mL) del compuesto (658 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A03, se le añadió gota a gota una solución de 1,09 moles/L de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF} \cdot \text{THF}$ (2,38 mL) en un baño de hielo y después de agitar la mezcla durante una hora enfriando con hielo, se añadieron agua (26 mL) y $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1,20 g) y la mezcla se agitó durante 6 horas enfriando con hielo. Después de añadir Na_2SO_3 , el disolvente orgánico se separó mediante destilación a presión reducida y la extracción se realizó con CHCl_3 . El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se lavó con una mezcla disolvente ($\text{EtOAc}/n\text{-hexano} = 1/6$; v/v); el sólido se recuperó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (536 mg en forma de un sólido incoloro).
EM (ESI pos.) m/z: 398 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

· Ejemplo de Referencia P-A05: Síntesis de 4-(4-bromofenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol



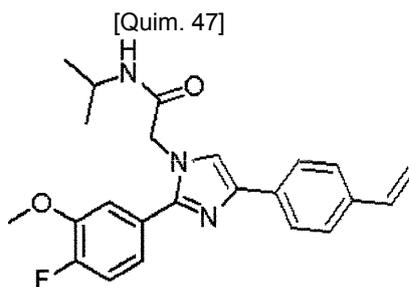
A partir de 4-fluoro-3-metoxibenzamidina (8,00 g) y 2,4'-dibromoacetofenona (10,8 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A01 para proporcionar el compuesto del título (13,3 g en forma de un producto amorfo de color amarillo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 347, 349 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

· Ejemplo de Referencia P-A06: Síntesis de 2-[4-(4-bromofenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



Partiendo del compuesto (13,3 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A05, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A02 para proporcionar el compuesto del título (14,7 g en forma de un sólido de color rojo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 446, 448 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

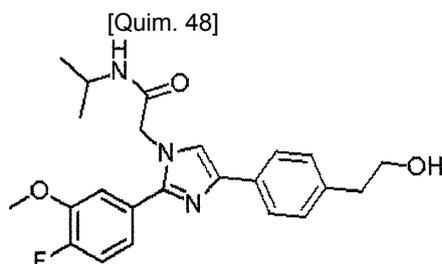
· Ejemplo de Referencia P-A07: Síntesis de 2-[4-(4-etenilfenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



Partiendo del compuesto (5,00 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A06, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A03 para proporcionar el compuesto del título (3,06 g en forma de un producto amorfo de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 394 ([M + H]⁺).

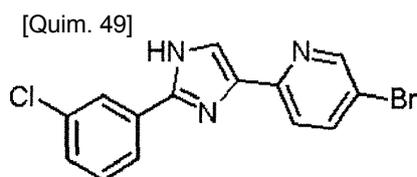
- 5 · Ejemplo de Referencia P-A08: Síntesis de 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-[4-(2-hidroxiethyl)fenil]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



10 Partiendo del compuesto (3,06 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A07, se aplicó el mismo procedimiento que en la Referencia P-A04 para proporcionar el compuesto del título (3,20 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 412 ([M + H]⁺).

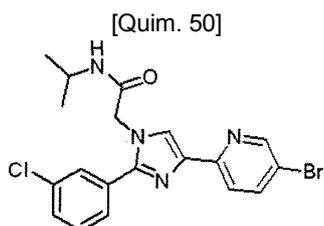
- 15 · Ejemplo de Referencia P-A09: Síntesis de 5-bromo-2-[2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-4-il] piridina



20 Partiendo de 3-cloro-benzamida (1,65 g) y 2-bromo-1-(5-bromopiridin-2-il)etanona (2,97 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A01 para proporcionar el compuesto del título (2,65 g en forma de un producto amorfo de color marrón rojizo).

EM (ESI pos.) m/z: 334, 336 ([M + H]⁺).

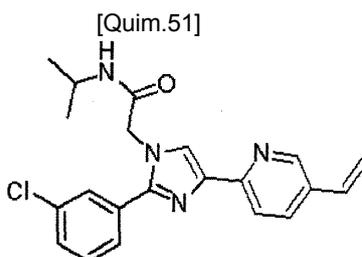
- 25 · Ejemplo de Referencia P-A10: Síntesis de 2-[4-(5-bromopiridin-2-il)-2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



30 Partiendo del compuesto (2,64 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A09, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A02 para proporcionar el compuesto del título (2,54 g en forma de un sólido de color marrón rojizo pálido).

35 EM (ESI pos.) m/z: 433, 435 ([M + H]⁺).

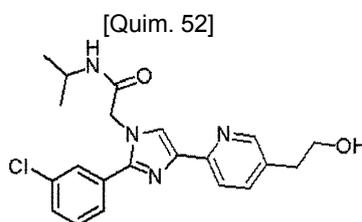
- Ejemplo de Referencia P-A11: 2-[2-(3-clorofenil)-4-(2-il-5-etenilpiridin)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



5 Partiendo del compuesto (1,50 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A10, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A03 para proporcionar el compuesto del título (768 mg en forma de un sólido de color naranja).

EM (ESI pos.) m/z: 381 ($[M + H]^+$).

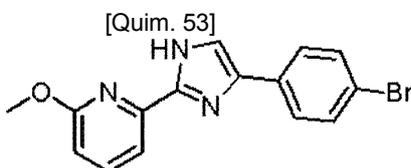
10 ·Ejemplo de Referencia P-A12: Síntesis de 2-[2-(3-clorofenil)-4-[5-(2-hidroxiethyl)piridin-2-il]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



15 Partiendo del compuesto (760 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A11, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A04 para proporcionar el compuesto del título (362 mg en forma de un sólido de color pardo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 399 ($[M + H]^+$).

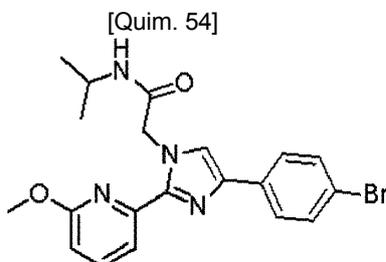
20 ·Ejemplo de Referencia P-A13: Síntesis de 2-[4-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-6-metoxipiridina



25 Partiendo de hidrocloreto de 6-metoxipicolinimidamida (3,00 g) y 2,4'-dibromoacetofenona (4,45 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A01 para proporcionar el compuesto del título (2,23 g en forma de un sólido incoloro).

EM (ESI pos.) m/z: 330, 332 ($[M + H]^+$).

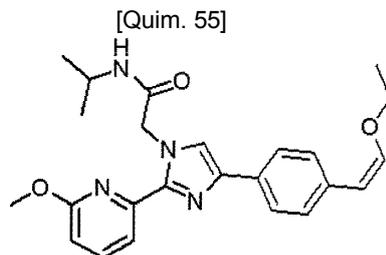
30 ·Ejemplo de Referencia P-A14: Síntesis de 2-[4-(4-bromofenil-2-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)-N-(propan-2-il)acetamida



35 Partiendo del compuesto (2,23 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A13, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A02 para proporcionar el compuesto del título (2,85 g en forma de un sólido de color rosa pálido).

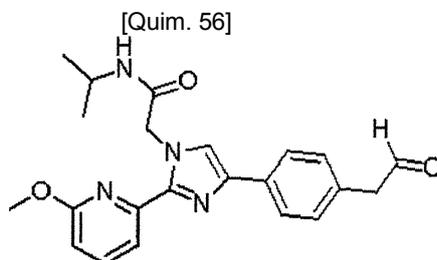
EM (ESI pos.) m/z: 429, 431 ($[M + H]^+$).

·Ejemplo de Referencia P-A15: Síntesis de 2-[4-{4-[(Z)-2-etoxietenil]fenil}-2-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



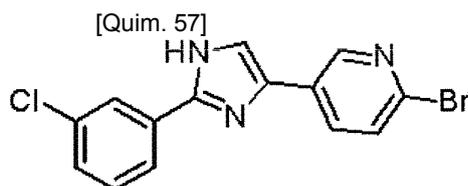
5 Partiendo del compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A14 y (Z)-1-2--etoxi (tributylestannil) etano (0,47 mL), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A03 para proporcionar el compuesto del título (180 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 421 ([M + H]⁺).

10 ·Ejemplo de Referencia P-A16: Síntesis de 2-{2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-[4-(2-oxoetil)fenil]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



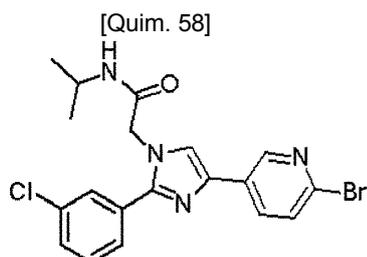
15 Una mezcla del compuesto (180 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A15, una solución acuosa 1 M de HCl (2 m l) y THF (10 mL) se calentó a reflujo durante la noche a una temperatura externa de 80°C. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió nuevamente una solución acuosa de HCl 1 M (2 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas a una temperatura externa de 80°C. Después de dejar enfriar la mezcla, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida; con posterioridad, el residuo se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, seguido de extracción con CHCl₃. La capa orgánica se filtró con un Separador de Fases y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (180 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 393 ([M + H]⁺).

25 ·Ejemplo de Referencia P-A17: Síntesis de 2-bromo-5-[2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-4-il]piridina



30 Partiendo de 3-clorobenzamidina (4,00 g) y 2-bromo-1-(6-bromopirid-3-il)etanona (7,29 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A01 para proporcionar el compuesto del título (4,02 g en forma de un polvo).
EM (ESI pos.) m/z: 334, 336 ([M + H]⁺).

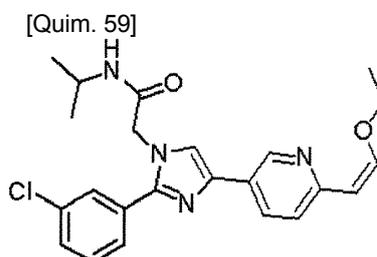
35 ·Ejemplo de Referencia P-A18: Síntesis de 2-[4-(6-bromopiridin-3-il)-2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



5 Partiendo del compuesto (3,52 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A17, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A02 para proporcionar el compuesto del título (4,11 g en forma de un polvo).

EM (ESI pos.) m/z: 433, 435 ($[M + H]^+$).

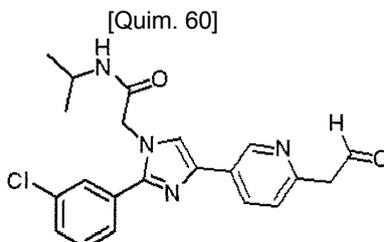
10 •Ejemplo de Referencia P-A19: Síntesis de 2-[2-(3-clorofenil)-4-{6-[(Z)-2-etoxietenil]piridin-3-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



15 Partiendo del compuesto (2,04 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A18, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A15 para proporcionar el compuesto del título (863 mg en forma de un sólido incoloro).

EM (ESI pos.) m/z: 425 ($[M + H]^+$).

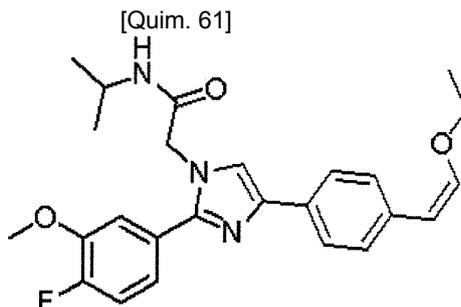
20 •Ejemplo de Referencia P-A20: Síntesis de 2-[2-(3-clorofenil)-4-[6-(2-oxoetil)piridin-3-il]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



25 Partiendo del compuesto (211 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A19, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A16 para proporcionar el compuesto del título (290 mg en forma de un aceite de color rojo).

EM (ESI pos.) m/z: 397 ($[M + H]^+$).

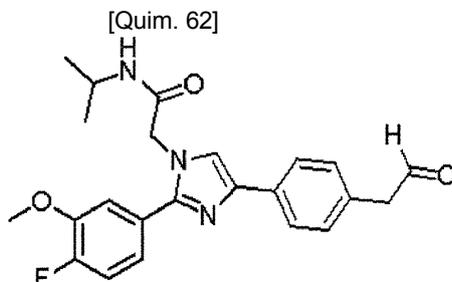
30 •Ejemplo de Referencia P-A21: Síntesis de 2-[4-{4-[(Z)-2-etoxietenil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



Partiendo del compuesto (2,00 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A06, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A15 para proporcionar el compuesto del título (1,12 g en forma de un sólido incoloro).

EM (ESI pos.) m/z: 438 ([M + H]⁺).

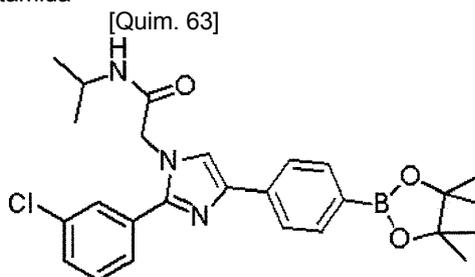
5 · Ejemplo de Referencia P-A22: Síntesis de 2-{2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-[4-(2-oxoetil)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(propan-2-il)acetamida



10 Partiendo del compuesto (1,12 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A21, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A16 para proporcionar el compuesto del título (1,00 g en forma de un sólido de color amarillo).

EM (ESI pos.) m/z: 410 ([M + H]⁺).

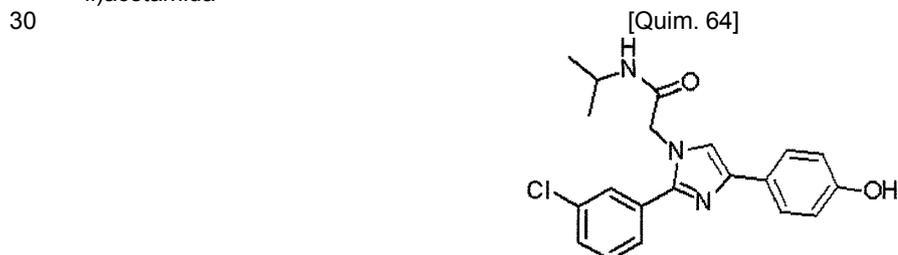
15 · Ejemplo de Referencia P-A23: Síntesis de 2-{2-(3-clorofenil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-imidazol-1-il}-N-(propan-2-il)acetamida



20 Una mezcla del compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A02, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3, 2-dioxaborolano (381 mg), PdCl₂(Dppf)·CH₂Cl₂ (95 mg), AcOK (342 mg) y DMSO (8 mL) se agitó a una temperatura externa de 100°C durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadieron agua e IPE y después de continuar la agitación durante un instante, el sólido que precipitó se recuperó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (610 mg en forma de un sólido gris oscuro).

EM (ESI pos.) m/z: 480 ([M + H]⁺).

25 · Ejemplo de Referencia P-A24: Síntesis de 2-[2-(3-clorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

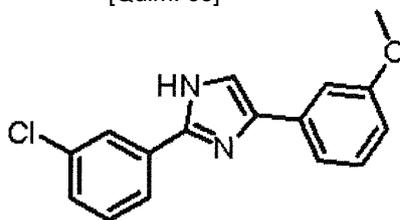


35 A una solución en EtOH (2 mL) del compuesto (255 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A23, se le añadió una solución acuosa al 30% de H₂O₂ (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua para la extracción con CHCl₃. La capa orgánica se lavó con Salmuera y se secó sobre Na₂SO₄; con posterioridad, el desecante se separó mediante filtración y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP KP-Sil 25 g; fase móvil: CHCl₃/MeOH = 99/1 - 95/5; v/v). El producto purificado se lavó con Et₂O para proporcionar el compuesto del título (123 mg en forma de un sólido incoloro).

40 EM (ESI pos.) m/z: 370 ([M + H]⁺).

Ejemplo de Referencia P-A25: Síntesis de 2-(3-clorofenil)-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol

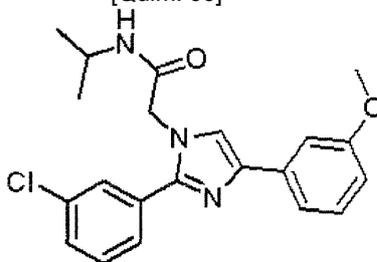
[Quim. 65]



5 Partiendo de 3-cloro-benzamidina (943 mg) y bromuro de 3'-metoxifenacilo (1,03 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A01 para proporcionar el compuesto del título (760 mg en forma de un sólido de color rosa pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 285 ([M + H]⁺).

10 Ejemplo de Referencia P-A26: Síntesis de 2-[2-(3-clorofenil)-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

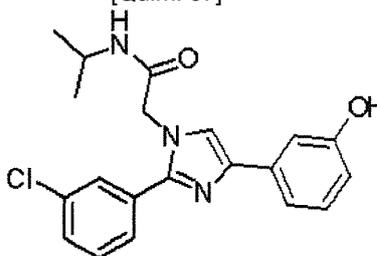
[Quim. 66]



15 Partiendo del compuesto (760 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A25, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A02 para proporcionar el compuesto del título (910 mg en forma de un sólido incoloro).
EM (ESI pos.) m/z: 384 ([M + H]⁺).

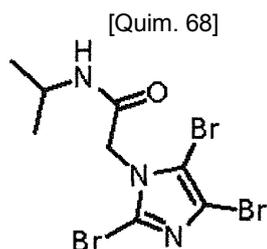
20 Ejemplo de Referencia P-A27: Síntesis de 2-[2-(3-clorofenil)-4-(3-hidroxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 67]



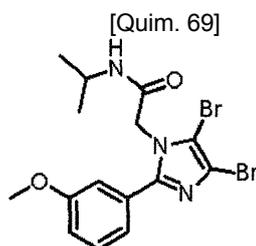
25 A una solución en CHCl₃ (10 mL) del compuesto (910 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A26, se le añadió gota a gota BBr₃/n-hexano 1 M (6,0 mL) en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. En un baño de hielo y sal, se añadió gradualmente una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Después de añadir EtOAc y IPE, la mezcla se agitó durante un instante a temperatura ambiente. El sólido que precipitó se recuperó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (658 mg en forma de un sólido incoloro).
EM (ESI pos.) m/z: 370 ([M + H]⁺).

35 Ejemplo de Referencia P-A28: Síntesis de N-(propan-2-il)-2-(2,4,5-tribromo-1H-imidazol-1-il)acetamida



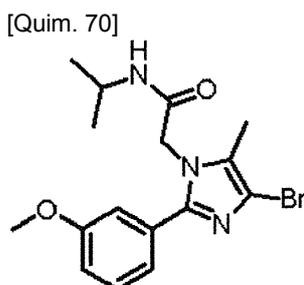
5 Partiendo de 2,4,5-tribromoimidazol (3,00 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A02 para proporcionar el compuesto del título (2,65 g en forma de un sólido de color rojo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 402 ([M + H]⁺).

10 ·Ejemplo de Referencia P-A29: Síntesis de 2-[4,5-dibromo-2-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



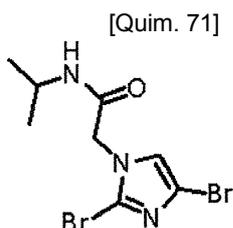
15 Una mezcla del compuesto (2,00 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A28, ácido 3-metoxifenilborónico (790 mg), Pd(PPh₃)₄ (572 mg), un solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (4,95 mL) y una mezcla disolvente (50 ml, tolueno/MeOH = 5/1; v/v) se agitó a una temperatura externa de 60°C durante 4 horas. Después de dejarla enfriar, la mezcla se diluyó con CHCl₃ y se lavó con agua. Después de secar sobre MgSO₄, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna gel de sílice (forma OH neutra) (fase móvil: CHCl₃/EtOAc = 95/5 - 70/30; v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,05 g en forma de un aceite incoloro).
20 EM (ESI pos.) m/z: 430 ([M + H]⁺).

·Ejemplo de Referencia P-A30: Síntesis de 2-[4-bromo-2-(3-metoxifenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



25 A una solución en THF (7,0 mL) del compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A29, se le añadió nBuLi/n-hexano 2,66 M (0,37 mL) a -78°C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de añadir yoduro de metilo (0,087 mL), la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. La reacción se sofocó con MeOH y después de la dilución con EtOAc, la mezcla de reacción se lavó con agua y Salmuera. Después de secar sobre MgSO₄, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna gel de sílice (forma OH) (fase móvil: CHCl₃/EtOAc = 97/3 - 90/10; v/v) para proporcionar el compuesto del título (86 mg en forma de un aceite amarillo pálido).
30 EM (ESI pos.) m/z: 366 ([M + H]⁺).

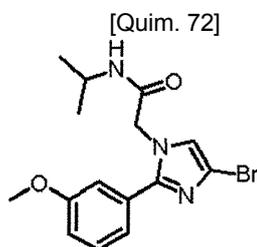
35 ·Ejemplo de Referencia P-A31: Síntesis de 2-(2,4-dibromo-1H-imidazol-1-il)-N-(propan-2-il)acetamida



5 Partiendo de 2,4-dibromo-1H-imidazol (2,36 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A02 para proporcionar el compuesto del título (2,65 g en forma de un sólido incoloro).
EM (ESI pos.) m/z: 324 ([M + H]⁺).

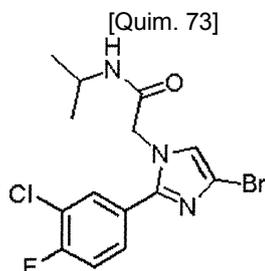
10 Partiendo del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A31, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A29 para proporcionar los siguientes compuestos.

•Ejemplo de Referencia P-A32: 2-[4-bromo-2-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



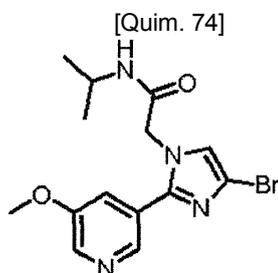
15 EM (ESI pos.) m/z: 352 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-A33: 2-[4-bromo-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



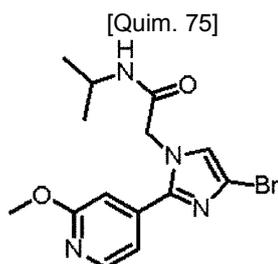
20 EM (ESI pos.) m/z: 374 ([M + H]⁺).

25 •Ejemplo de Referencia P-A34: 2-[4-bromo-2-(5-metoxipiridin-3-il)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



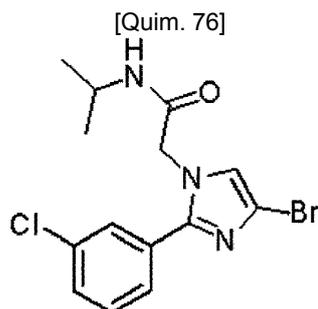
30 EM (ESI pos.) m/z: 353 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-A35: 2-[4-bromo-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



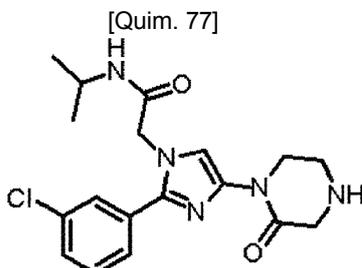
5 EM (ESI pos.) m/z: 353 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-A36: 2-[4-bromo-2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



10 EM (ESI pos.) m/z: 356 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-A37: Síntesis de 2-[2-(3-clorofenil)-4-(2-oxopiperazin-1-il)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

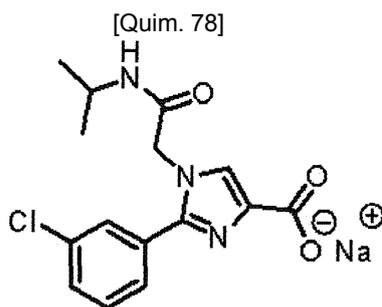


20 Una mezcla en 1,4-dioxano (6,0 mL) del compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A36, 1-Boc-3-oxopiperazina (177 mg), yoduro de cobre (160 mg), fosfato tripotásico (357 mg) y trans-N,N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,13 mL) se agitó durante la noche a una temperatura externa de 90°C bajo una corriente de nitrógeno. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió amoníaco acuoso al 20% y se llevó a cabo la extracción con tolueno (que contenía EtOAc al 10%); después de secar sobre Na₂SO₄, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP KP-NH 28 g; fase móvil: n-hexano/cloroformo₃= 80/20 - 0/100; v/v) para proporcionar un producto purificado (206 mg en forma de un sólido incoloro).

30 A una solución de este producto purificado (192 mg) en 1,4-dioxano (6,0 mL), se le añadió HCl/EtOAc 4 M (0,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, el residuo se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ en un baño de hielo y el sólido que precipitó se recuperó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (100 mg en forma de un sólido incoloro).

EM (ESI pos.) m/z: 376 ([M + H]⁺).

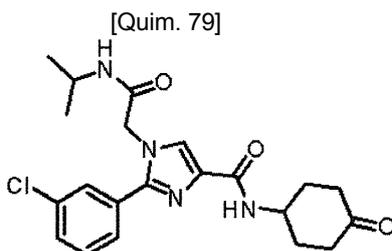
35 •Ejemplo de Referencia P-A38: Síntesis de 2-(3-clorofenil)-1-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-1H-imidazol-4-carboxilato de sodio



5 Una mezcla del compuesto (2,52 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A36, Pd(PPh₃)₄ (816 mg), K₂CO₃ (1,47 g) y una mezcla disolvente (35 ml, DMF/EtOH = 2/1; v/v) se agitó a una temperatura externa de 100°C durante 17 horas bajo una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada) y el producto filtrado se extrajo con EtOAc; después de secar sobre MgSO₄, la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (forma OH) (fase móvil: CHCl₃/EtOAc = 90/10 - 50/50; v/v) para proporcionar un producto purificado (435 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido).

15 A una suspensión de este producto purificado (300 mg) en THF (4,5 mL), se le añadió una solución acuosa de NaOH 1 M (0,9 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La posterior concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título (307 mg en forma de un sólido incoloro).
 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 1,06 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 3,79-3,88 (1 H, m), 4,62 (2 H, s), 7,31 (1 H, s), 7,42-7,47 (2 H, m), 7,59 - 7,64 (1 H, m), 7,69-7,72 (1H, m), 8,22 (1 H, d, J = 7,4 Hz).

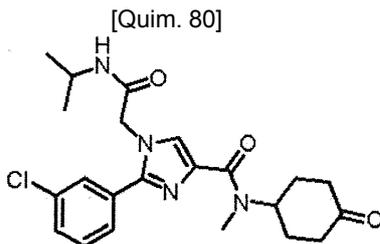
20 ·Ejemplo de Referencia P-A39: Síntesis de 2-(3-clorofenil)-N-(4-oxociclohexil)-1-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-1H-imidazol-4- carboxamida



25 A una solución en CHCl₃ (4,0 mL) del compuesto (201 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A38 y 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilamina (92 mg), se le añadieron HOBt · H₂O (108 mg) y EDC · HCl (135 mg) y la mezcla se agitó durante la noche. Después de añadir agua y llevar a cabo la extracción con CHCl₃, el extracto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (forma OH) (fase móvil: CHCl₃/MeOH = 100/0 - 95/5; v/v) para proporcionar un producto purificado (237 mg en forma de un sólido incoloro).

30 Una mezcla de este producto purificado (237 mg), THF (3,5 mL) y una solución acuosa 2 M de HCl (3,5 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Después de la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y se añadió agua para la extracción con CHCl₃. Después, el disolvente se separó a continuación mediante destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (194 mg en forma de un producto amorfo incoloro).
 EM (ESI pos.) m/z: 417 ([M + H]⁺).

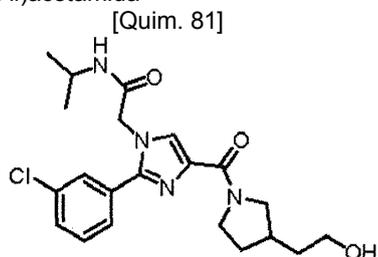
35 ·Ejemplo de Referencia P-A40: Síntesis de 2-(3-clorofenil)-N-metil-N-(4-oxociclohexil)-1-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-1H-imidazol-4-carboxamida



40 [0268]Partiendo del compuesto (206 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A38 y 2,2-dimetiltrimetilencetal de

4-(metilamino)ciclohexanona (165 mg), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A39 para proporcionar el compuesto del título (213 mg en forma de un aceite de color amarillo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 431 ([M + H]⁺).

- 5 ·Ejemplo de Referencia P-A41: Síntesis 2-[2-(3-clorofenil)-4-[[3-(2-hidroxietyl)pirrolidin-1-yl]carbonil]-1H-imidazol-1-yl]-N-(propan-2-yl)acetamida

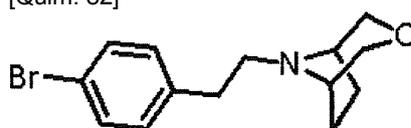


- 10 Para una solución en CHCl₃ (4,0 mL) del compuesto (206 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A38 y 3-pirrolidinetanol (0,08 mL), se le añadieron HOBt·H₂O (110 mg) y EDC·HCl (138 mg) y la mezcla se agitó durante la noche. Después de añadir agua para la extracción con CHCl₃, el extracto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (forma OH) (fase móvil: CHCl₃/MeOH = 100/0 - 95/5; v/v) para proporcionar el compuesto del título (156 mg en forma de un producto amorfo incoloro).

15 EM (ESI pos.) m/z: 419 ([M + H]⁺).

- Ejemplo de Referencia P-A42: Síntesis de 8-[2-(4-bromofenil)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano

[Quim. 82]



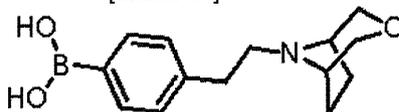
- 20 A una solución de 2-(4-bromofenil)etanol (1,50 g) en CHCl₃ (10 mL), se le añadieron sucesivamente Et₃N (1,30 mL) y MsCl (0,64 mL) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la adición de agua enfriando con hielo, se llevó a cabo la extracción con CHCl₃. La capa orgánica se filtró con un Separador de Fases y el producto filtrado se concentró a presión reducida.

- 30 Una mezcla del residuo resultante (2,40 g en forma de un aceite de color amarillo pálido), 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (904 mg), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,0 mL) y MeCN (10 mL) se agitó a una temperatura externa de 95°C durante 4 días. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió agua para la extracción con CHCl₃. La capa orgánica se filtró con un Separador de Fases y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil 50 g; fase móvil: EtOAc/MeOH = 99/1 - 90/10; v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,47 g en forma de un sólido de color pardo pálido).

35 EM (ESI pos.) m/z: 296, 298 ([M + H]⁺).

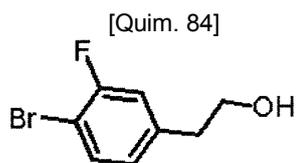
- Ejemplo de Referencia P-A43: Síntesis de ácido {4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-yl)etil]fenil}borónico

[Quim. 83]



- 40 A una solución (8,0 mL) en THF del compuesto (800 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A42, se le añadió nBuLi/n-hexano 2,64 M (1,2 mL) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la adición de borato de trisopropilo (0,74 mL), la mezcla se agitó durante 2 horas en un baño de hielo. Después de la neutralización con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, la mezcla se extrajo con EtOAc.
- 45 Después de secar la capa orgánica sobre Na₂SO₄, el desecante se separó mediante filtración y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con IPE (que contenía AcOEt al 10%) para proporcionar el compuesto del título (190 mg en forma de un sólido incoloro).
EM (ESI pos.) m/z: 262 ([M + H]⁺).

- 50 ·Ejemplo de Referencia P-A44: Síntesis de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)etanol

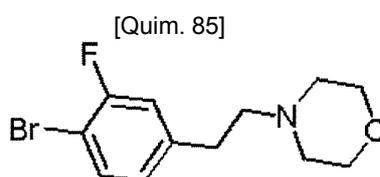


5 A una solución de ácido 4-bromo-3-fluorofenilacético (3,45 g) en THF (70 mL), se le añadió $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 1,08 M (20,5 mL) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Enfriando con hielo, se añadió MeOH hasta que no hubo formación de espuma en el sistema y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida; al residuo resultante, se le añadió agua para la extracción con CHCl_3 y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (forma OH) (fase móvil: $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 95/5$; v/v) para proporcionar el compuesto del título (2,74 g en forma de un aceite de color amarillo).

10 EM (ESI pos.) m/z: 218, 220 (M +).

·Ejemplo de Referencia P-A45: Síntesis de 4-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil]morfolina

15

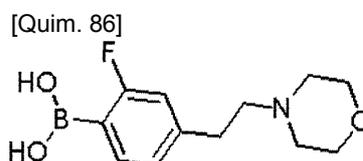


20 Partiendo del compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A44 y morfolina (0,6 mL), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A42 para proporcionar el compuesto del título (564 mg en forma de un aceite de color pardo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 288, 290 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

·Ejemplo de Referencia P-A46: Síntesis de ácido {2-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}borónico

25

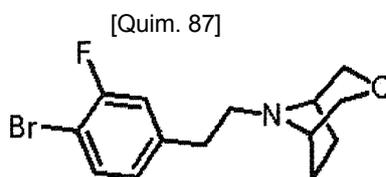


30 Partiendo del compuesto (785 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A45, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A43 para proporcionar el compuesto del título (493 mg en forma de un sólido de color amarillo).

EM (ESI pos.) m/z: 254 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

·Ejemplo de Referencia P-A47: Síntesis de 8-[2-(4-bromo-3-fluorofenil)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano

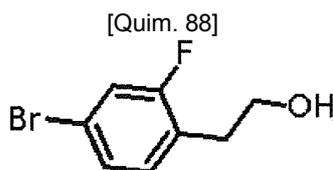
35



40 Partiendo del compuesto (543 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A44 y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (421 mg), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A42 para proporcionar el compuesto del título (207 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 314, 316 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

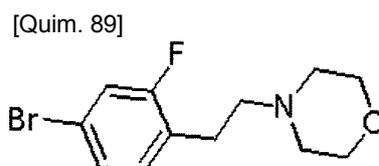
·Ejemplo de Referencia P-A48: Síntesis de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)etanol



5 Partiendo de ácido 4-bromo-2-fluorofenilacético (2,46 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A44 para proporcionar el compuesto del título (1,93 g en forma de un aceite incoloro).
EM (ESI pos.) m/z: 218, 220 (M +).

·Ejemplo de Referencia P-A49: Síntesis de 4-[2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]morfolina

10

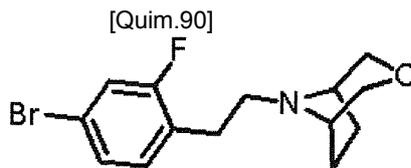


Partiendo del compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A48 y morfolina (0,20 mL), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A42 para proporcionar el compuesto del título (315 mg en forma de un aceite de color pardo pálido).

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

·Ejemplo de Referencia P-A50: Síntesis de 8-[2-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano

20

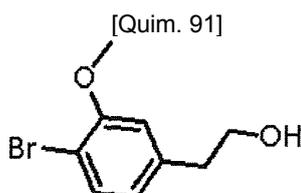


Partiendo del compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A48 y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (194 mg), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A42 para proporcionar el compuesto del título (330 mg en forma de un sólido incoloro).

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

·Ejemplo de Referencia P-A51: Síntesis de 2-(4-bromo-3-metoxifenil)etanol

30

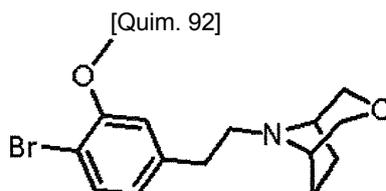


Partiendo de ácido 4-bromo-3-metoxifenilacético (1,20 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A44 para proporcionar el compuesto del título (941 mg en forma de un aceite de color amarillo).
EM (ESI pos.) m/z: 227, 229 ([M-H]).

35

·Ejemplo de Referencia P-A52: Síntesis de 8-[2-(4-bromo-3-metoxifenil)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano

40

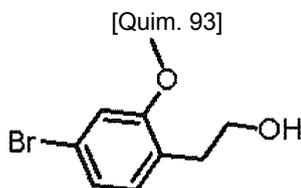


Partiendo del compuesto (308 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A51 y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (226 mg), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A42 para proporcionar el compuesto

del título (401 mg en forma de un aceite de color amarillo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 326, 328 ($[M + H]^+$).

·Ejemplo de Referencia P-A53: Síntesis de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)etanol

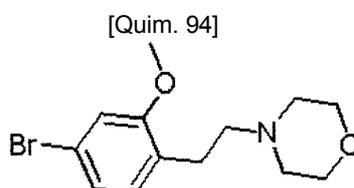
5



10 Partiendo del ácido 2-(4-bromo-2-metoxifenil)acético (1,02 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A44 para proporcionar el compuesto del título (828 mg en forma de un aceite de color amarillo).
EM (ESI pos.) m/z: 231 ($[M + H]^+$).

·Ejemplo de Referencia P-A54: Síntesis de 4-[2-(4-bromo-2-metoxifenil)etil]morfolina

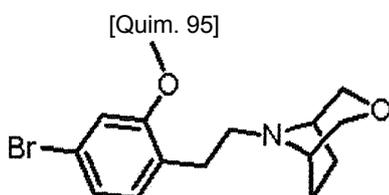
15



20 Partiendo del compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A53 y morfolina (0,6 mL), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A42 para proporcionar el compuesto del título (586 mg en forma de un aceite de color amarillo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 300, 302 ($[M + H]^+$).

·Ejemplo de Referencia P-A55: Síntesis de 8-[2-(4-bromo-2-metoxifenil)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano

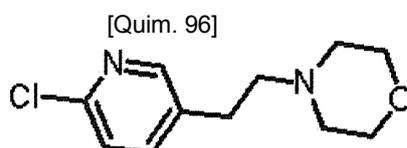
25



30 **[0298]** Partiendo del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A53 y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (146 mg), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A42 para proporcionar el compuesto del título (147 mg en forma de un aceite de color pardo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 326, 328 ($[M + H]^+$).

·Ejemplo de Referencia P-A56: Síntesis de 4-[2-(6-cloropiridin-3-il)etil]morfolina

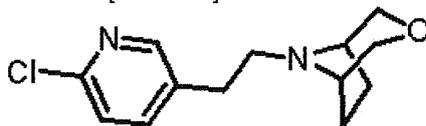
35



40 Partiendo del ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)etanol (900 mg) y morfolina (0,32 mL), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A42 para proporcionar el compuesto del título (518 mg en forma de un producto amorfo de color naranja oscuro).
EM (ESI pos.) m/z: 227 ($[M + H]^+$).

·Ejemplo de Referencia P-A57: Síntesis de 8-[2-(6-cloropiridin-3-il)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano

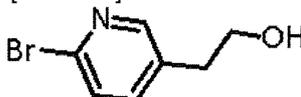
[Quim. 93]



Partiendo del ácido 2-(6-cloropiridin-3-il) etanol (400 mg) y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (310 mg), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A42 para proporcionar el compuesto del título (280 mg en forma de un sólido de color pardo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 253 ([M + H]⁺).

·Ejemplo de Referencia P-A58: Síntesis de 2-(6-bromopiridin-3-il)etanol

[Quim. 98]



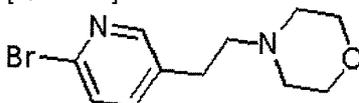
A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (6,63 g) en THF (25 mL), se le añadió gota a gota nBuLi/n-hexano 2,66 M (7,28 mL) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante una hora. A la mezcla agitada, se le añadió una suspensión de 6-bromonicotinaldehído (3,00 g) en THF (10 mL) y la mezcla se agitó durante una hora. A la mezcla de reacción, se le añadió agua para la extracción con EtOAc y después la capa orgánica se lavó con Salmuera. Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, el desecante se separó mediante filtración y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (forma OH) (fase móvil: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 70/30; v/v) para proporcionar un producto purificado (1,98 g en forma de un aceite de color amarillo pálido).

A HCl/1,4-dioxano 4 M, se le añadió gota a gota una solución del producto purificado resultante (2,28 g) en MeCN-H₂O (10:1) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de ser concentrada, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ y se lavó con agua. Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, el desecante se separó mediante filtración y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida.

Después de añadir MeOH (35 mL) al residuo resultante, se añadió NaBH₄ (636 mg) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante una hora. Después de ser concentrada, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ y se lavó con agua. Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, el desecante se separó mediante filtración y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (forma OH) (fase móvil: CHCl₃/MeOH = 97/3 - 93/7; v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,25 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 202 ([M + H]⁺).

·Ejemplo de Referencia P-A59: Síntesis de 4-[2-(6-bromopiridin-3-il)etil]morfolina

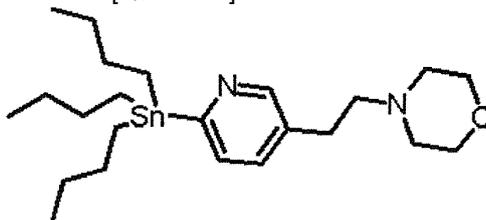
[Quim. 99]



Partiendo del compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A58 y morfolina (0,25 mL), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A42 para proporcionar el compuesto del título (537 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 271, 273 ([M + H]⁺).

·Ejemplo de Referencia P-A60: Síntesis de 4-{2-[6-(tributylestannil)piridin-3-il]etil}morfolina

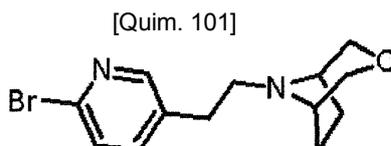
[Quim. 100]



A una solución en THF (12 mL) del compuesto (600 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A58, se le añadió gota a gota n-BuLi/n-hexano 2,6 M (1,05 mL) a -78°C y la mezcla se agitó inmediatamente durante una hora. A la mezcla agitada, se le añadió gota a gota cloruro de tributilestaño (0,74 mL) y la mezcla se agitó a medida que su temperatura se elevaba a temperatura ambiente. Se añadió agua para la extracción con EtOAc. Después de lavar la capa orgánica con Salmuera y secar la misma sobre Na₂SO₄, el desecante se separó mediante filtración y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (766 mg en forma de un producto amorfo de color naranja pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 481 ([M + H]⁺).

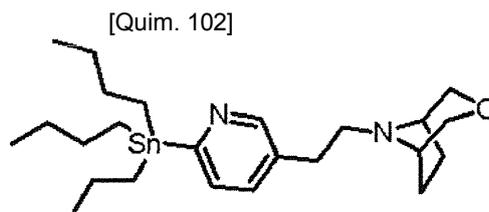
•Ejemplo de Referencia P-A61: Síntesis de 8-[2-(6-bromopiridin-3-il)etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano



Partiendo del compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A58 y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (490 mg), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A42 para proporcionar el compuesto del título (838 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 297, 299 ([M + H]⁺).

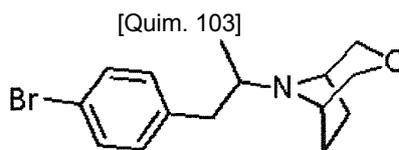
•Ejemplo de Referencia P-A62: Síntesis de 8-[2-[6-(tributilestaño)piridin-3-il]etil]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano



Partiendo del compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A61, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A60 para proporcionar el compuesto del título (245 mg en forma de un aceite de color pardo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 509 ([M + H]⁺).

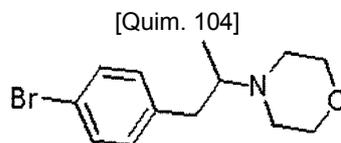
•Ejemplo de Referencia P-A63: Síntesis de 8-[1-(4-bromofenil)propan-2-il]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano



Una solución de 4-bromofenilacetona (1,00 g) y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (560 mg) en MeOH/AcOH (10: 1, 15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, después de eso, se añadió complejo de 2-picolina borano (1,00 g) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 60°C durante 8 horas. Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara, ésta se añadió a una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para la neutralización enfriando con hielo y se llevó a cabo la extracción con CHCl₃. La capa orgánica se filtró con un Separador de Fases y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil 25 g; fase móvil: CHCl₃/MeOH = 99/1 - 90/10; v/v) para proporcionar el compuesto del título (418 mg en forma de un aceite de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 310, 312 ([M + H]⁺).

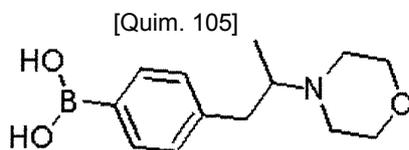
•Ejemplo de Referencia P-A64: Síntesis de 4-[1-(4-bromofenil)propan-2-il]morfolina



Partiendo de 4-bromofenilacetona (2,00 g) y morfolina (1,64 mL), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A63 para proporcionar el compuesto del título (755 mg en forma de un aceite incoloro).
EM (ESI pos.) m/z: 284, 286 ([M + H]⁺).

5

•Ejemplo de Referencia P-A65 Síntesis de ácido {4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}borónico



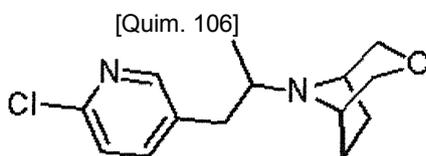
10

Partiendo del compuesto (1,61 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A64, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A43 para proporcionar el compuesto del título (1,09 g en forma de un sólido incoloro).

EM (ESI pos.) m/z: 250 ([M + H]⁺).

15

•Ejemplo de Referencia P-A66: Síntesis de 8-[1-(6-cloropiridin-3-il)propan-2-il]-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano



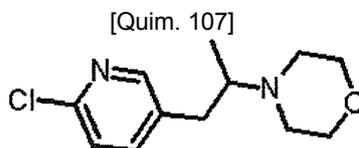
20

Partiendo de (6-cloropiridin-3-il)propan-2-ona (235 mg) y 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano (165 mg), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A63 para proporcionar el compuesto del título (166 mg en forma de un aceite de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 267 ([M + H]⁺).

25

•Ejemplo de Referencia P-A67: Síntesis de 4-[1-(6-cloropiridin-3-il)propan-2-il]morfolina



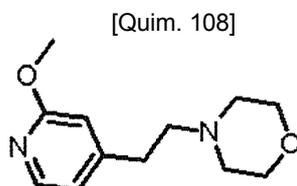
30

Partiendo de (6-cloro-piridin-3-il)propan-2-ona (200 mg) y morfolina (0,21 mL), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A63 para proporcionar el compuesto del título (216 mg en forma de un aceite de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 241 ([M + H]⁺).

35

•Ejemplo de Referencia P-A68: Síntesis de 4-[2-(2-metoxipiridin-4-il)etil]morfolina



40

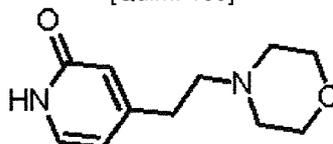
Partiendo de 2-(2-metoxipiridin-4-il)etanol (1,30 g) y morfolina (1,3 mL), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A42 para proporcionar el compuesto del título (1,39 g en forma de un sólido incoloro).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 2,47-2,54 (4 H, m), 2,58-2,63 (2 H, m), 2,73-2,77 (2 H, m), 3,71-3,75 (4 H, m), 3,93 (3 H, s), 6,60 (1 H, s), 6,72-6,76 (1 H, m), 8,06 (1 H, d, J = 5,4 Hz).

45

•Ejemplo de Referencia P-A69: Síntesis de 4-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2(1H)-ona

[Quim. 109]

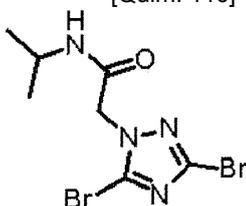


A una solución en THF (2,8 mL) del compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia PA68, se le añadió gota a gota una solución acuosa 6 M de HCl (5,6 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 6 horas. Después de destilar el disolvente a presión reducida, se llevó a cabo dos veces la destilación azeotrópica con tolueno. El residuo resultante se lavó con EtOAc y los sólidos se recuperaron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (375 mg en forma de un sólido incoloro).

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm); 3,00-3,14 (4 H, m), 3,30-3,39 (2 H, m), 3,45 (2 H, d, $J = 12,4$ Hz), 3,76-3,83 (2 H, m), 3,97 (2 H, d, $J = 12,4$ Hz), 6,77 (1 H, s), 6,89-6,96 (1H, m), 8,13 (1 H, d, $J = 5,4$ Hz), 11,24-11,37 (1H, m).

Ejemplo de Referencia P-B01: Síntesis de 2-(3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(propan-2-il)acetamida

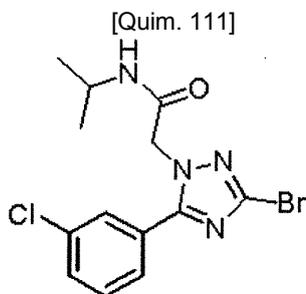
[Quim. 110]



Partiendo de 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (1,00 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A02 para proporcionar el compuesto del título (1,06 g en forma de un sólido de color amarillo pálido). EM (ESI pos.) m/z: 325, 327 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

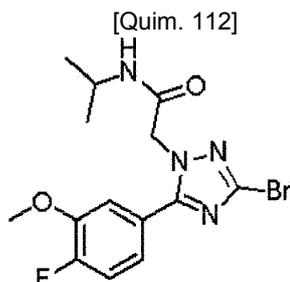
Partiendo del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia P-B01, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A29 para sintetizar los siguientes compuestos.

Ejemplo de Referencia P-B02: 2-[3-bromo-5-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



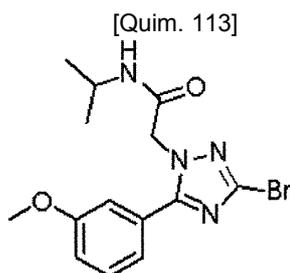
EM (ESI pos.) m/z: 357, 359 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Ejemplo de Referencia P-B03: 2-[3-bromo-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



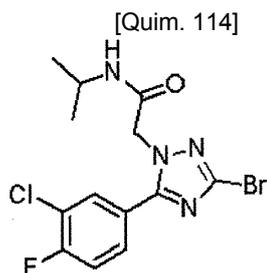
EM (ESI pos.) m/z: 371 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Ejemplo de Referencia P-B04: 2-[3-bromo-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



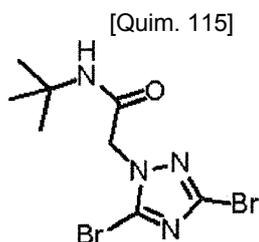
EM (ESI pos.) m/z: 353, 355 ($[M + H]^+$).

5 •Ejemplo de Referencia P-B05: 2-[3-bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



10 RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,18-1,23 (6 H, m), 4,10-4,17 (1 H, m), 4,76 (2 H, s), 5,86-5,93 (1 H, m), 7,31 (1 H, t, $J = 8,7$ Hz), 7,63-7,67 (1 H, m), 7,90 (1 H, dd, $J = 6,6, 2,1$ Hz).

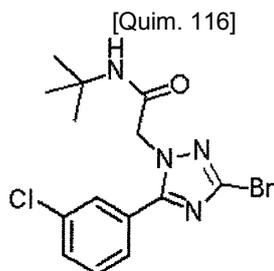
15 •Ejemplo de Referencia P-B06: Síntesis de N-terc-butil-2-(3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida



20 Partiendo de 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (5,0 g) y 2-bromo-N-terc-butilacetamida (5,14 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A02 para proporcionar el compuesto del título (5,4 g en forma de un sólido incoloro).

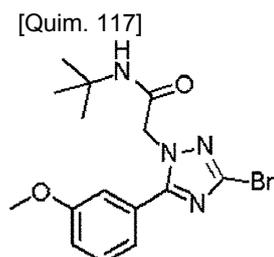
RMN H^1 (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm); 1,27 (9 H, s), 4,81 (2 H, s), 8,03 (1 H, s). Partiendo del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia P-B06, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A29 para sintetizar los siguientes compuestos.

25 •Ejemplo de Referencia P-B07: 2-[3-bromo-5-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-terc-butilacetamida



30 RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,36-1,39 (9 H, m), 4,73 (2 H, s), 5,88-5,95 (1H, m), 7,45-7,49 (1 H, m), 7,51-7,55 (1 H, m), 7,58-7,62 (1H, m), 7,74-7,77 (1H, m).

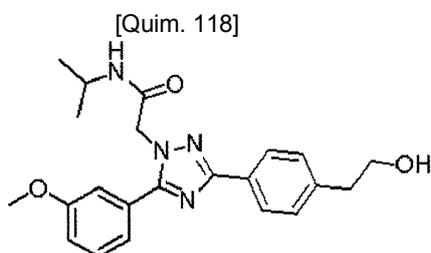
•Ejemplo de Referencia P-B08: 2-[3-bromo-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-terc-butilacetamida



5 RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,32-1,40 (9 H, m), 3,86 (3 H, s), 4,74 (2 H, s), 5,97-6,06 (1 H, m), 7,6-7,11 (1 H, m), 7,22-7,25 (1 H, m), 7,39 -7,44 (1 H, m), 7,52-7,58 (1H, m).

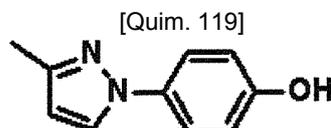
Partiendo del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia P-B04, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A29 para sintetizar el siguiente compuesto.

10 ·Ejemplo de Referencia P-B09: 2-{3-[4-(2-hidroxietil)fenil]-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



15 EM (ESI pos.) m/z: 395 ($[M + H]^+$).

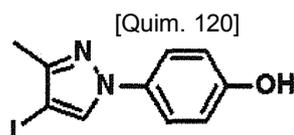
·Ejemplo de Referencia P-C01: Síntesis de 4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol



20 Una suspensión de 3-metilpirazol (3,0 g), 4-yodofenol (6,3 g), yoduro de cobre (350 mg), carbonato de potasio (2,1 g) y trans-N, N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (1,0 g) en tolueno (18 mL) se agitó a una temperatura externa de 100°C durante 60 horas bajo una corriente de nitrógeno. Después de dejar la mezcla de reacción se enfriara, se añadió EtOAc y después de separar mediante filtración la materia insoluble, la capa orgánica se lavó con agua y Salmuera. Después de secar la capa orgánica sobre $MgSO_4$, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP KP-Sil; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 80/20 - 40/60; v/v); después de lavar el compuesto resultante con IPE, los sólidos se recuperaron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (2,7 g en forma de un sólido de color rojo pálido).

30 EM (ESI pos.) m/z: 175 ($[M + H]^+$).

·Ejemplo de Referencia P-C02: Síntesis de 4-(4-yodo-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol



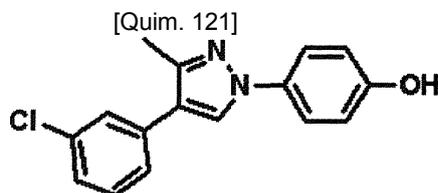
35 A una solución en DMF del compuesto (2,7 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C01, se le añadió NIS (5,9 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió EtOAc y después de lavar con una solución acuosa de Na_2SO_3 , agua, y Salmuera, la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$; con posterioridad, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP KP-Sil; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 60/40; v/v) para proporcionar el compuesto del título (2,1 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).

40

EM (ESI pos.) m/z: 301 ($[M + H]^+$).

·Ejemplo de Referencia P-C03: Síntesis de 4-[4-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]fenol

5

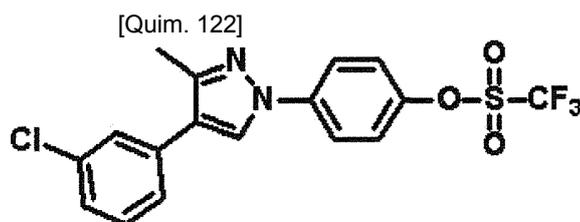


Una mezcla del compuesto (2,1 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C02, ácido (3-clorofenil)borónico (1,6 g), Pd(PPh₃)₄ (800 mg), una solución acuosa de NaHCO₃ (2 M, 34 mL) y EtOH (70 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de dejar enfriar la mezcla, el EtOH se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se sometió a extracción con CHCl₃. La capa orgánica se lavó con agua y Salmuera y se secó sobre MgSO₄; con posterioridad, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (Cartucho SNAP KP-NH; fase móvil: CHCl₃/MeOH = 98/2- 90/10; v/v) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g en forma de un sólido de color pardo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 285 ($[M + H]^+$).

·Ejemplo de Referencia P-C04: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 4-[4-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]fenilo

20

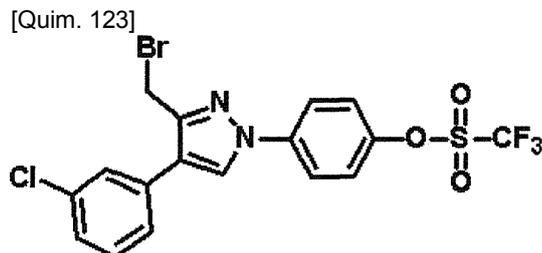


A una solución en CHCl₃ (16 mL) del compuesto (900 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C03, se le añadieron Et₃N (0,80 mL) y Tf₂O (0,67 mL) en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico (1 M), una solución acuosa de NaHCO₃ (1 M) y Salmuera; después de secar sobre MgSO₄, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. La capa orgánica se filtró con un Separador de Fases y el disolvente se destiló posteriormente a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (Cartucho SNAP HP-Sil; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 70/30; v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g en forma de un aceite de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 417 ($[M + H]^+$).

·Ejemplo de Referencia P-C05: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 4-[3-(bromometil)-4-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]fenilo

35

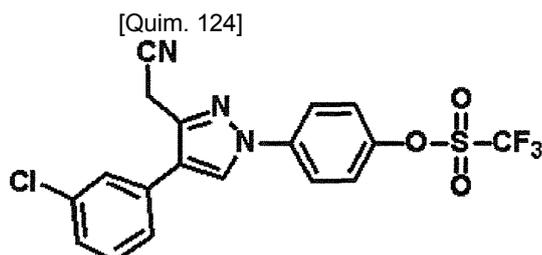


A una solución en CHCl₃ del compuesto (1,1 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C04, se le añadieron NBS (530 mg) y peróxido de benzoilo (87 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 60 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y Salmuera y se secó sobre MgSO₄; después de eso, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,3 g en forma de un aceite de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 495 ($[M + H]^+$).

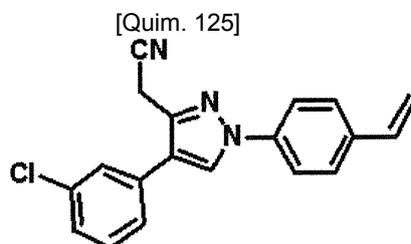
·Ejemplo de Referencia P-C06: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 4-[4-(3-clorofenil)-3-(cianometil)-1H-pirazol-1-il]fenilo

45



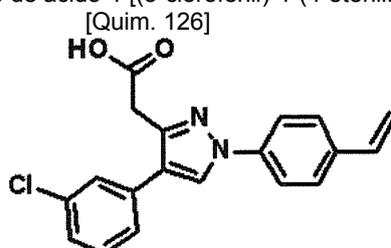
A una solución en DMSO (13 mL) del compuesto (1,3 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C05, se le añadió cianuro de sodio (200 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la adición de EtOAc a la mezcla de reacción, se lavó con agua y Salmuera y se secó sobre MgSO₄; con posterioridad, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (Cartucho SNAP HP-Sil; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 90/10-60/40; v/v) para proporcionar el compuesto del título (460 mg en forma de un aceite de color amarillo pálido). EM (ESI pos.) m/z: 442 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C07: Síntesis de 4-((3-clorofenil)-1-(4-etenilfenil)-1H-pirazol-3-il]acetonitrilo



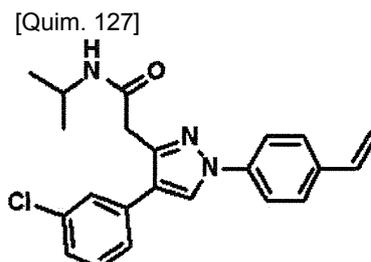
Partiendo del Ejemplo de Referencia P-C06 (460 mg), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A03 para proporcionar el compuesto del título (140 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido). EM (ESI pos.) m/z: 320 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C08: Síntesis de ácido 4-[(3-clorofenil)-1-(4-etenilfenil)-1H-pirazol-3-il]acético



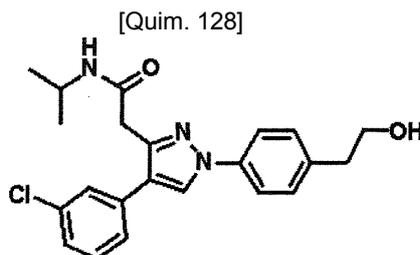
A una solución en EtOH (4 mL) del compuesto (140 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C07, se le añadió una solución acuosa de NaOH (2,5 M, 4 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara, se añadió ácido clorhídrico (1 M) y después de un ajuste a pH 4, se añadió EtOAc para separar la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con Salmuera y se secó sobre MgSO₄; con posterioridad, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (148 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido). EM (ESI pos.) m/z: 339 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C09: Síntesis de 2-[4-((3-clorofenil)-1-(4-etenilfenil)-1H-pirazol-3-il)-N-(propan-2-il)acetamida



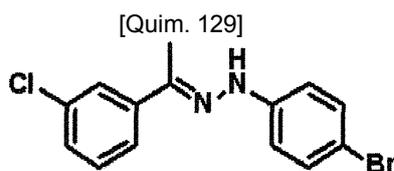
A una solución en THF (4 mL) del compuesto (148 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C08, HOBT · H₂O (100 mg) e isopropilamina (0,06 mL), se le añadió EDC·HCl (130 mg) bajo una corriente de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de añadir CHCl₃ a la mezcla de reacción, ésta se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, agua y Salmuera y se secó sobre MgSO₄; con posterioridad, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil 50 g; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 50/50 - 20/80; v/v) para proporcionar el compuesto del título (130 mg en forma de un sólido incoloro). EM (ESI pos.) m/z: 380 ([M + H]⁺).

10 •Ejemplo de Referencia P-C10: Síntesis de 2-{4-(3-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxiethyl)fenil]-1H-pirazol-3-il}-N-(propan-2-il)acetamida



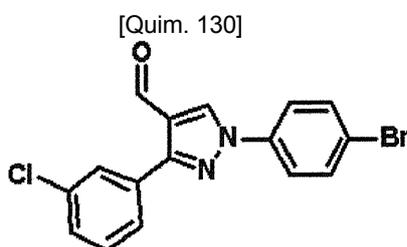
15 Partiendo del Ejemplo de Referencia P-C09 (130 mg), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A04 para proporcionar el compuesto del título (120 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido). EM (ESI pos.) m/z: 398 ([M + H]⁺).

20 •Ejemplo de Referencia P-C11: Síntesis de (2E)-1-(4-bromofenil)-2-[1-(3-clorofenil)etiliden]hidrazina



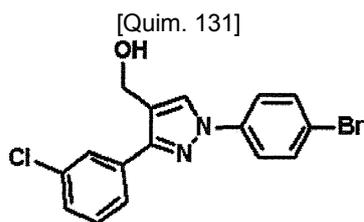
25 A una suspensión en EtOH (18 mL) de 1-etanona (3-clorofenil) (1,0 g) e hidrocloreto de (4-bromofenil)hidrazina (1,6 g), se le añadió ácido acético (0,36 mL) y la mezcla se agitó a una externa temperatura de 100°C durante 3 horas. Después de la adición de EtOAc a la mezcla de reacción, se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO₃ y con posterioridad se separó la capa orgánica. La capa orgánica resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la capa orgánica se separó. Después de secar la capa orgánica resultante sobre MgSO₄, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,0 g en forma de un aceite de color pardo pálido). EM (ESI neg.) m/z: 323 ([M]⁻).

35 •Ejemplo de Referencia P-C12: Síntesis de 1-(4-bromofenil)-3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído



40 A una solución en DMF (3 mL) de oxicluro de fósforo (1,8 mL), se le añadió una solución en DMF (6 mL) del compuesto (2,1 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C11 enfriando con hielo y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 80°C durante 3 horas. Después de enfriar con hielo, se añadió gota a gota la mezcla de reacción a una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y el sólido que precipitó se recuperó mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (2,3 g en forma de un sólido de color pardo pálido). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 7,42-7,48 (2 H, m), 7,63-7,67 (2 H, m), 7,67-7,71 (2 H, m), 7,72-7,77 (1 H, m), 7,85-7,89 (1 H, m), 8,52 (1 H, s), 10,05 (1 H, s).

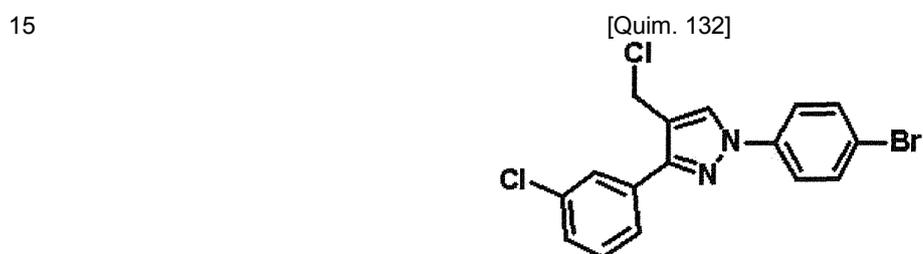
45 •Ejemplo de Referencia P-C13: Síntesis de [1-(4-bromofenil)-3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]metanol



5 A una solución en MeOH (32 mL) del compuesto (2,3 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C12, se le añadió NaBH₄ (540 mg) en pequeñas porciones enfriando con hielo y la mezcla se agitó con posterioridad a temperatura ambiente durante una hora. Después de la adición de ácido clorhídrico (2 M, 60 mL) a la mezcla de reacción, el MeOH se separó mediante destilación a presión reducida. Después de extraer la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica resultante se lavó con Salmuera y se secó sobre MgSO₄; con posterioridad, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,4 g en forma de un producto amorfo de color pardo).

10 EM (ESI pos.) m/z: 363 ([M + H]⁺).

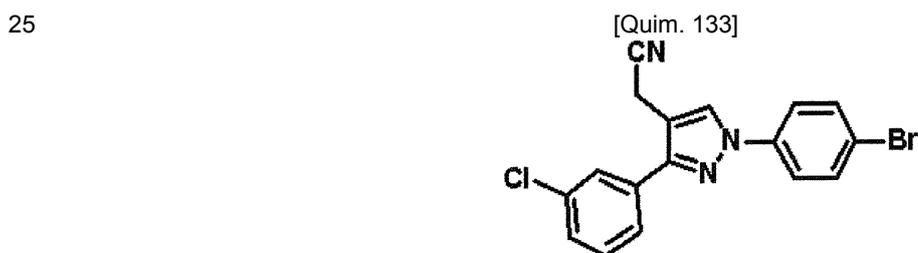
•Ejemplo de Referencia P-C14: Síntesis de 1-(4-bromofenil)-4-(clorometil)-3-(3-clorofenil)-1H-pirazol



20 A una solución en CHCl₃ (32 mL) del compuesto (2,4 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C13, se le añadió cloruro de tionilo (0,92 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,5 g en forma de un producto amorfo de color pardo).

EM (ESI pos.) m/z: 381 ([M + H]⁺).

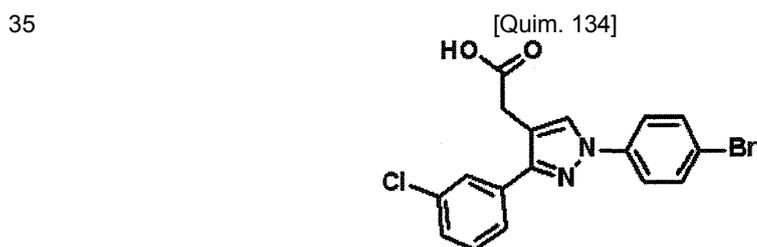
•Ejemplo de Referencia P-C15: Síntesis de [1-(4-bromofenil)-3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]acetonitrilo



30 Partiendo del compuesto (2,5 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C14, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C06 para proporcionar el compuesto del título (1,5 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).

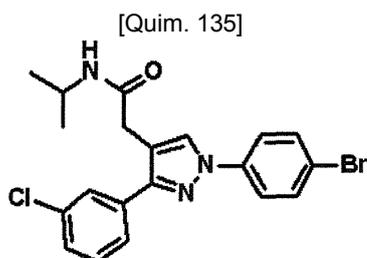
EM (ESI pos.) m/z: 372 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C16: Síntesis de ácido [1-(4-bromofenil)-3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]acético



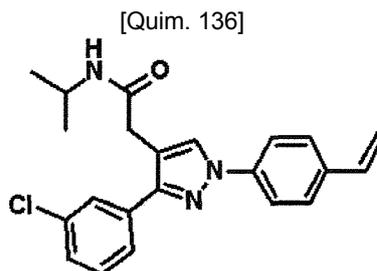
A una solución en dioxano (16 mL) del compuesto (1,5 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C15, se le añadió ácido clorhídrico (6 M, 8 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. Después del suministro adicional de una solución de HCl-dioxano (4 M, 8 mL), la mezcla se calentó a reflujo durante 72 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió EtOAc y la capa orgánica se separó; con posterioridad, la capa orgánica se lavó con agua y Salmuera y se secó sobre MgSO₄; después de eso, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,6 g en forma de un sólido de color pardo pálido).
EM (ESI neg.) m/z: 389 ([M-H]).

•Ejemplo de Referencia P-C17: Síntesis de 2-[1-(4-bromofenil)-3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida



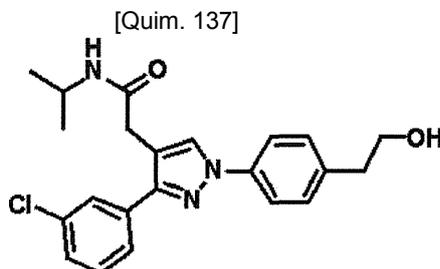
Partiendo del compuesto (1,4 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C16, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C09 para proporcionar el compuesto del título (1,1 g en forma de un sólido de color pardo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 432 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C18: Síntesis de 2-[3-(3-clorofenil)-1-(4-etenilfenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida



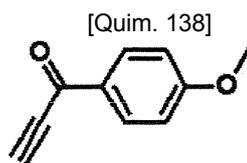
Partiendo del compuesto (1,6 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C17, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A03 para proporcionar el compuesto del título (1,4 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 380 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia PC 19: Síntesis de 2-[3-(3-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxi)etil]fenil]-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida



Partiendo del compuesto (1,1 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C18, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A04 para proporcionar el compuesto del título (1,1 g en forma de un producto amorfo de color pardo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 420 ([M + Na]⁺).

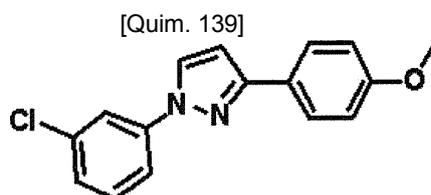
•Ejemplo de Referencia P-C20: Síntesis de 1-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ona



5 A una solución en CHCl_3 (160 mL) de 1-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ol (12 g), se le añadió dióxido de manganeso (85 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de Celite (marca registrada) y el producto filtrado se concentró a presión reducida; después de eso, el residuo resultante se lavó con n-hexano bajo agitación para proporcionar el compuesto del título (7,8 g en forma de un sólido de color amarillo).

10 EM (ESI pos.) m/z: 161 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

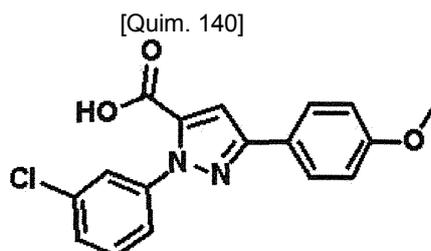
•Ejemplo de Referencia P-C21: Síntesis de 1-(3-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol



15 A una suspensión en MeOH (120 mL) del compuesto (3,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C19 e hidrocioruro de (3-clorofenil)hidrazina (3,4 g), se le añadió ácido clorhídrico conc. (1,8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas, después se agitó a una temperatura externa de 60°C durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió EtOAc al residuo resultante y la mezcla se lavó con agua y Salmuera. Después de secar la capa orgánica sobre MgSO_4 el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida; después de eso, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil 50 g; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 100/0 - 85/15; v/v) para proporcionar el compuesto del título (2,8 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).

25 EM (ESI pos.) m/z: 285 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

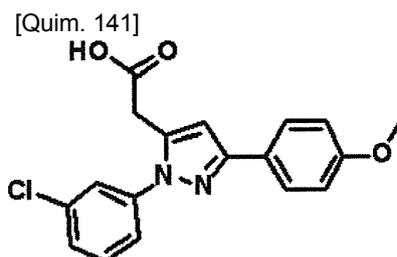
•Ejemplo de Referencia P-C22: Síntesis de ácido 1-(3-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-carboxílico



30 A una solución en THF (40 mL) de diisopropilamina (870 mg), se le añadió gota a gota n-BuLi 2,6 M (3,3 mL) en hexano enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a -60°C, se añadió una solución en THF (10 mL) del compuesto (2,2 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C21 y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A una mezcla de hielo seco con Et_2O , se le añadió la mezcla de reacción gota a gota a través de una cánula y la mezcla se agitó durante la noche. Después de añadir agua y EtOAc a la mezcla de reacción, ésta se sometió a extracción con una solución acuosa 1 M de NaOH. La capa acuosa resultante se ajustó a pH = 4 con ácido clorhídrico 1 M y se sometió a extracción con EtOAc. Después de secar la capa orgánica sobre MgSO_4 , el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,2 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).

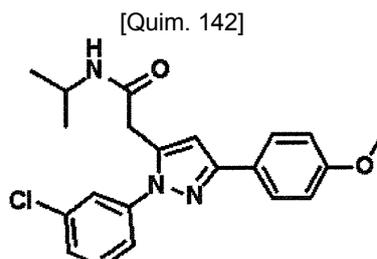
40 EM (ESI pos.) m/z: 329 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

45 •Ejemplo de Referencia P-C23: Síntesis de ácido [1-(3-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]acético



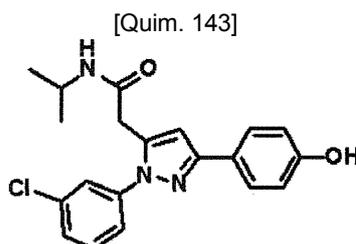
- A una suspensión en CHCl_3 (45 mL) del compuesto (1,5 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C22, se le añadieron cloruro de oxalilo (0,78 mL) y DMF (una gota) en un baño de hielo y la mezcla se agitó durante una hora.
- 5 Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadió al residuo resultante una mezcla líquida de THF/MeCN (1/1; v/v, 45 mL) y a 0°C , también se añadió TMSCH_2N_2 (solución en Et_2O de 2 moles/L, 4,5 mL) y la mezcla se agitó durante una hora. Después de concentrar la mezcla agitada, se añadió una mezcla líquida de 1,4-dioxano/agua (1/1; v/v, 45 mL) y después de la adición de acetato de plata (230 mg), la mezcla se agitó a 60°C durante una hora.
- 10 Después de concentrar la mezcla agitada, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de filtrar la mezcla de reacción a través de Celite (marca registrada), el producto filtrado se diluyó añadiendo EtOAc; después de eso, la capa orgánica se lavó con agua y Salmuera y se secó sobre MgSO_4 ; con posterioridad, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,6 g en forma de un sólido de color pardo pálido).
- 15 EM (ESI pos.) m/z: 343 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

•Ejemplo de Referencia P-C24: Síntesis de 2-[1-(3-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida

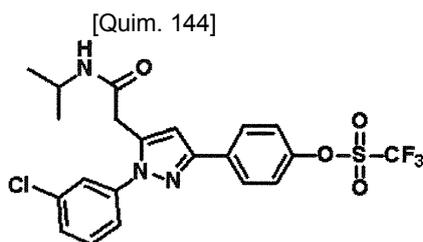


- 20 Partiendo del compuesto (1,6 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C23, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C09 para proporcionar el compuesto del título (780 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido).
- 25 EM (ESI pos.) m/z: 384 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

•Ejemplo de Referencia P-C25: Síntesis de 2-[1-(3-clorofenil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida



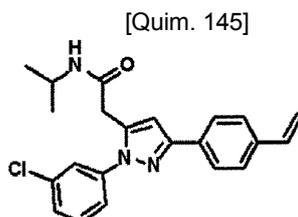
- 30 Partiendo del compuesto (780 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C24, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A27 para proporcionar el compuesto del título (750 mg en forma de un sólido de color pardo pálido).
- 35 EM (ESI pos.) m/z: 370 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).
- Ejemplo de Referencia P-C26: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 4-{1-(3-clorofenil)-5-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-1H-pirazol-3-il}fenilo



Partiendo del compuesto (750 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C25, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C04 para proporcionar el compuesto del título (270 mg en forma de un aceite de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 502 ($[M + H]^+$).

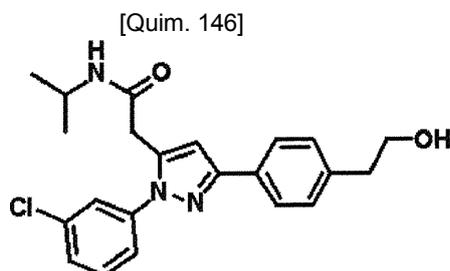
•Ejemplo de Referencia P-C27: Síntesis de 2-[1-(3-clorofenil)-3-(4-etenilfenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida



Partiendo del compuesto (270 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C26, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A03 para proporcionar el compuesto del título (75 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 380 ($[M + H]^+$).

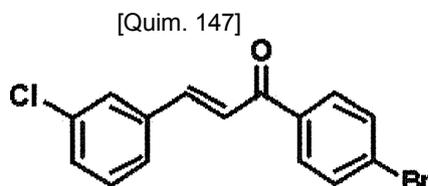
•Ejemplo de Referencia P-C28: Síntesis de 2-[1-(3-clorofenil)-3-[4-(2-hidroxietyl)fenil]-1H-pirazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida



Partiendo del compuesto (75 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C27, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A04 para proporcionar el compuesto del título (79 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 398 ($[M + H]^+$).

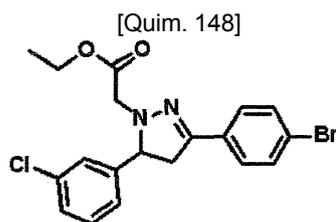
•Ejemplo de Referencia P-C29: Síntesis de (2E)-1-(4-bromofenil)-3-(3-clorofenil)prop-2-en-1-ona



A una solución en MeOH (125 mL) de 3-clorobenzaldehído (3,0 g) y 1-(4-bromofenil)etanona (4,5 g), se le añadió metóxido de sodio (1,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico diluido (0,5 M, 125 mL) y el sólido que precipitó se recuperó mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (6,8 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 321 ($[M + H]^+$).

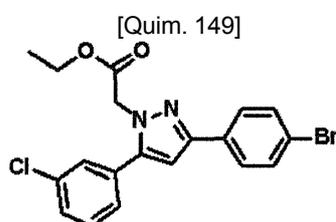
•Ejemplo de Referencia P-C30: Síntesis de [3-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo



Una solución en EtOH (70 mL) del compuesto (4,4 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C29 e hidrocloreto de acetato de etil-2-hidrazinilo (2,2 g) se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se agitó a una temperatura externa de 60°C durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió EtOAc al residuo resultante y la mezcla se lavó con agua y Salmuera. Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,7 g en forma de un aceite de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 421 ([M + H]⁺).

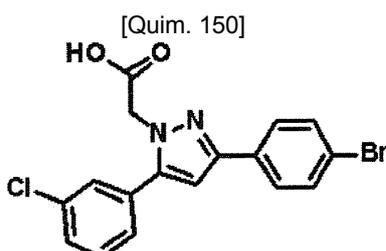
•Ejemplo de Referencia P-C31: Síntesis de [3-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo



A una solución en tolueno (130 mL) del compuesto (5,7 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C30, se le añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (5,2 g) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 100°C durante una hora. Después de filtrar la mezcla de reacción, el producto filtrado se diluyó añadiendo EtOAc y se lavó con agua y Salmuera. Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida; después de eso, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice en etapas sucesivas (Cartucho SNAP KP-NH; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 70/30; v/v, y Cartucho SNAP HP-Sil 50 g; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 80/20 - 70/30; v/v) para proporcionar el compuesto del título (3,6 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 419 ([M + H]⁺).

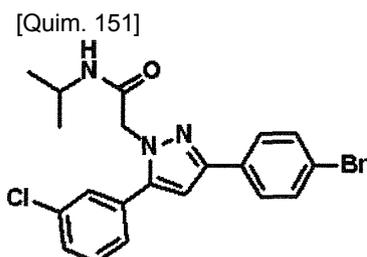
•Ejemplo de Referencia P-C32: Síntesis de ácido [3-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]acético



A una solución en THF (40 mL) del compuesto (3,6 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C31, se le añadió una solución acuosa de NaOH (2,5 M, 8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico (2,0 M) para el ajuste a pH 4 y la extracción se realizó con EtOAc. Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,3 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 391 ([M + H]⁺).

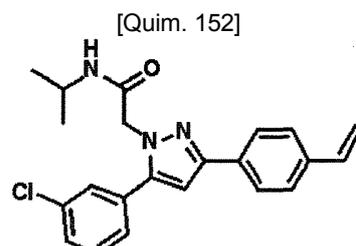
•Ejemplo de Referencia P-C33: Síntesis de 2-[3-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



Partiendo del compuesto (3,3 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C32, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C09 para proporcionar el compuesto del título (3,1 g en forma de un sólido incoloro).

5 EM (ESI pos.) m/z: 432 ([M + H]⁺).

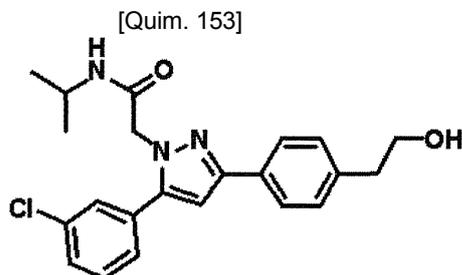
•Ejemplo de Referencia P-C34: Síntesis de 2-[5-(3-clorofenil)-3-(4-etenilfenil)-1H-pirazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



10 Partiendo del compuesto (3,1 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C33, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A03 para proporcionar el compuesto del título (1,3 g en forma de un sólido de color pardo pálido).

15 EM (ESI pos.) m/z: 380 ([M + H]⁺).

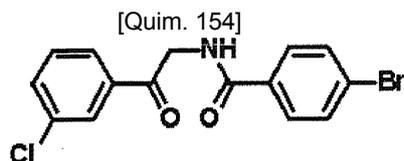
•Ejemplo de Referencia P-C35: Síntesis de 2-[5-(3-clorofenil)-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-pirazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



20 Partiendo del compuesto (1,3 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C34, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A04 para proporcionar el compuesto del título (1,4 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).

25 EM (ESI pos.) m/z: 398 ([M + H]⁺).

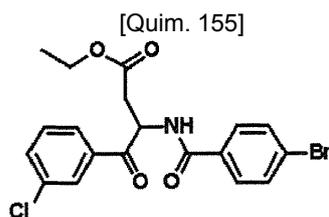
•Ejemplo de Referencia P-C36: Síntesis de 4-bromo-N-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]benzamida



30 A una solución en CHCl₃ (24 mL) de hidrocloreto de 2-aminol-(3-clorofenil)etanona (2,0 g), se le añadieron una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (48 mL) y cloruro de 4-bromobenzoilo (3,2 g) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 2 horas. La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄; con posterioridad, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,2 g en forma de un sólido incoloro).

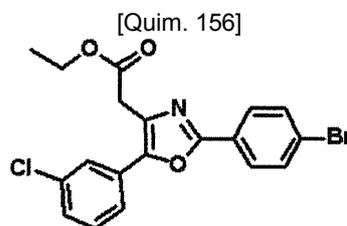
35 EM (ESI pos.) m/z: 352 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C37: Síntesis de 3-[(4-bromobenzoil)amino]-4-(3-clorofenil)-4-oxobutanoato de etilo



5 A una solución en DMF (10 mL) del compuesto (1,1 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C36, se le añadió hidruro de sodio (160 mg) a -50°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos; con posterioridad, se añadió éster etílico del ácido 2-bromoacético (0,39 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos enfriando con hielo. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, ésta se diluyó añadiendo EtOAc. La capa orgánica se separó y con posterioridad se lavó con Salmuera. Después de secar la capa orgánica sobre MgSO_4 , el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida; el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice en etapas sucesivas (Cartucho SNAP HP-Sil; fase móvil: n-hexano/EtOAc/ CHCl_3 = 80/20/3 - 70/30/3; v/v/v) para proporcionar el compuesto del título (460 mg en forma de un aceite de color amarillo pálido). EM (ESI pos.) m/z: 438 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

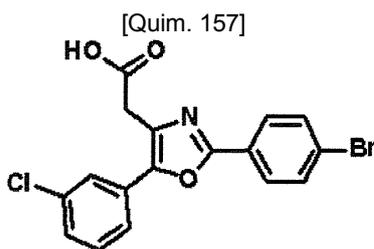
15 •Ejemplo de Referencia P-C38: Síntesis de [2-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]acetato de etilo



20 A una solución en DMF (10 mL) del compuesto (460 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C37, se le añadió oxiclورو de fósforo (0,39 mL) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de EtOAc y agua helada. La capa orgánica se separó y con posterioridad se lavó con Salmuera. Después de secar la capa orgánica sobre MgSO_4 , el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (441 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido). EM (ESI pos.) m/z: 420 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

25

•Ejemplo de Referencia P-C39: Síntesis de ácido [2-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]acético



30

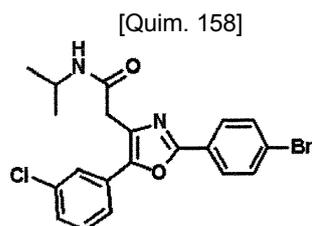
Partiendo del compuesto (3,2 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C38, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C32 para proporcionar el compuesto del título (3,0 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).

35

EM (ESI pos.) m/z: 392 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

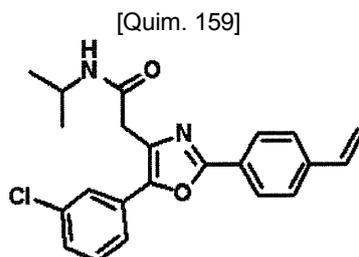
•Ejemplo de Referencia P-C40: Síntesis de 2-[2-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

40



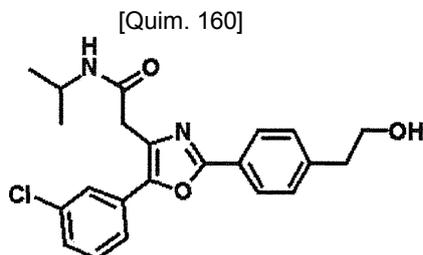
5 Partiendo del compuesto (3,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C39, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C09 para proporcionar el compuesto del título (2,3 g en forma de un sólido incoloro). EM (ESI pos.) m/z: 433 ([M + H]⁺).

10 •Ejemplo de Referencia P-C41: Síntesis de 2-[5-(3-clorofenil)-2-(4-etenilfenil)-1,3-oxazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida



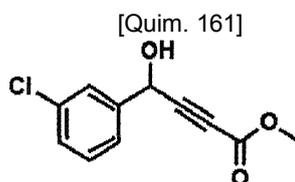
15 Partiendo del compuesto (2,3 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C40, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A03 para proporcionar el compuesto del título (1,3 g en forma de un sólido de color pardo pálido). EM (ESI pos.) m/z: 381 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C42: Síntesis de 2-[5-(3-clorofenil)-2-[4-(2-hidroxietyl)fenil]-1,3-oxazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida



20 Partiendo del compuesto (1,3 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C41, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A04 para proporcionar el compuesto del título (1,3 g en forma de un sólido de color amarillo pálido). EM (ESI pos.) m/z: 399 ([M + H]⁺).

25 •Ejemplo de Referencia P-C43: Síntesis de 4-(3-clorofenil)-4-hidroxi-but-2-inoato de metilo



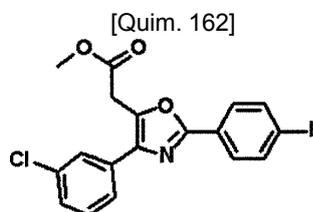
30 A una solución en THF (100 mL) de propargilato de metilo (3,6 g) se le añadió n-BuLi (2,7 M, 16 mL) a -78°C y después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución en THF (20 mL) de 3-clorobenzaldehído (4,0 g). Después de agitar durante 1 hora, se añadió ácido acético (20 mL) y la mezcla de reacción se lavó con posterioridad con agua. Después de extraer la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y Salmuera. Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida; el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 70/30; v/v) para proporcionar el compuesto del título (4,6 g en forma de un aceite

35

de color rojo pálido).

RMN ^1H (600 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ (ppm); 2,43-2,52 (1 H, m) 3,79 (3 H, s) 5,55 (1 H, d, $J = 6,4$ Hz) 7,29-7,35 (2 H, m) 7,36-7,42 (1 H, m) 7,47-7,57 (1 H, m).

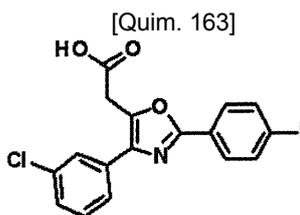
- 5 •Ejemplo de Referencia P-C44: Síntesis de [4-(3-clorofenil)-2-(4-yodofenil)-1,3-oxazol-5-il]acetato de metilo



- 10 A una mezcla del compuesto (4,4 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C43 y 4-yodobenzonitrilo (4,5 g), se le añadió ácido sulfúrico conc. (2,1 mL) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la adición de CHCl_3 a la mezcla de reacción, ésta se lavó con agua y Salmuera. Después de secar la capa orgánica sobre MgSO_4 , el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida; el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 95/5 - 80/20; v/v) para proporcionar el compuesto del título (2,3 g en forma de un rojo pálido petróleo).
- 15 EM (ESI pos.) m/z: 454 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

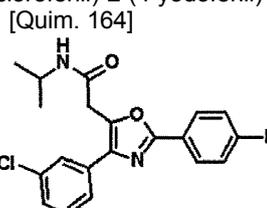
- Ejemplo de Referencia P-C45: Síntesis de ácido [4-(3-clorofenil)-2-(4-yodofenil)-1,3-oxazol-5-il]acético

20



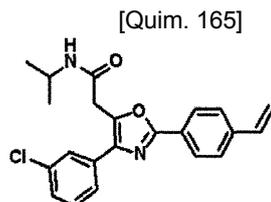
- 25 Partiendo del compuesto (3,5 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C44, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C32 para proporcionar el compuesto del título (3,3 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).
- EM (ESI pos.) m/z: 440 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

- Ejemplo de Referencia P-C46: Síntesis de 3-clorofenil)-2-(4-yodofenil)-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida



- 30 Partiendo del compuesto (3,3 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C45, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C09 para proporcionar el compuesto del título (3,1 g en forma de un sólido incoloro).
- EM (ESI pos.) m/z: 481 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

- 35 •Ejemplo de Referencia P-C47: Síntesis de 2-[4-(3-clorofenil)-2-(4-etenilfenil)-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida

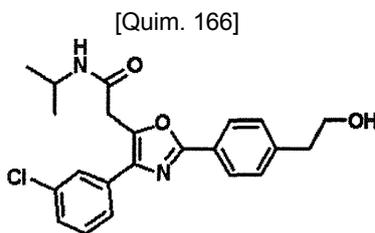


- 40 Partiendo del compuesto (3,1 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C46, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A03 para proporcionar el compuesto del título (1,6 g en forma de un sólido de color pardo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 381 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C48: Síntesis de ácido 2-{4-(3-clorofenil)-2-[4-(2-hidroxietyl)fenil]-1,3-oxazol-5-il}-N-(propan-2-il)acetamida

5



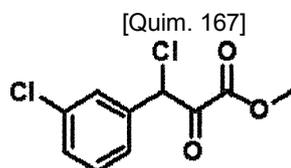
Partiendo del compuesto (1,6 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C47, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A04 para proporcionar el compuesto del título (1,7 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).

10

EM (ESI pos.) m/z: 399 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C49: Síntesis de 3-cloro-3-(3-clorofenil)-2-oxopropanoato de metilo

15



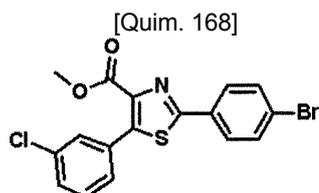
A una solución en terc-butil metil éter (70 mL) de 3-clorobenzaldehído (10 g) y 3,3-dicloro-2-oxopropanoato de metilo (9,6 mL), se le añadió metóxido de sodio (4,8 g) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a 70°C durante 17 horas. Después de la adición de EtOAc a la mezcla de reacción, ésta se lavó con agua y Salmuera. Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (18 g en forma de un aceite marrón).

20

EM (ESI neg.) m/z: 245 ([M-H]).

•Ejemplo de Referencia P-C50: Síntesis de 2-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

25



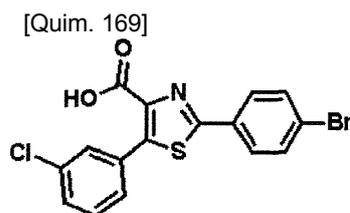
A una solución de MeOH (150 mL) del compuesto (7,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C49, se le añadió 4-bromobenzotioamida (6,1 g) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el sólido que precipitó se recuperó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (4,9 g en forma de un sólido incoloro).

30

EM (ESI pos.) m/z: 408 ([M + H]⁺).

35

•Ejemplo de Referencia P-C51: Síntesis de ácido 2-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



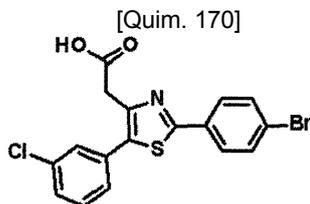
40

Partiendo del compuesto (4,9 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C50, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C32 para proporcionar el compuesto del título (4,7 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 394 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C52: Síntesis de ácido [2-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]acético

5



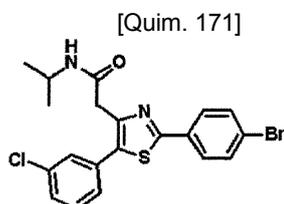
Partiendo del compuesto (210 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C51, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C23 para proporcionar el compuesto del título (220 mg en forma de un sólido de color pardo pálido).

10

EM (ESI pos.) m/z: 408 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C53: Síntesis de 2-[2-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

15



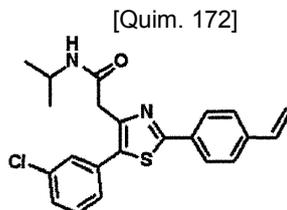
Partiendo del compuesto (220 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C52, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C09 para proporcionar el compuesto del título (85 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido).

20

EM (ESI pos.) m/z: 449 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C54: Síntesis de 2-[5-(3-clorofenil)-2-(4-etenilfenil)-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

25



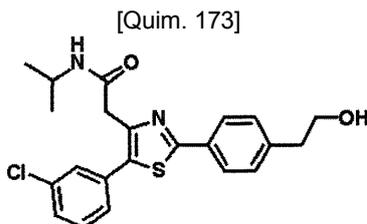
Partiendo del compuesto (1,9 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C53, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A03 para proporcionar el compuesto del título (820 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido).

30

EM (ESI pos.) m/z: 397 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C55: Síntesis de 2-[5-(3-clorofenil)-2-[4-(2-hidroxiethyl)fenil]-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida

35



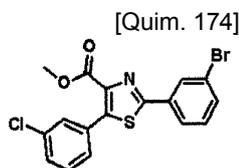
Partiendo del compuesto (820 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C54, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A04 para proporcionar el compuesto del título (830 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido).

40

EM (ESI pos.) m/z: 415 ($[M + H]^+$).

•Ejemplo de Referencia P-C56: Síntesis de 2-(3-bromofenil)-5-(3-clorofenil)tiazol-4-carboxilato de metilo

5



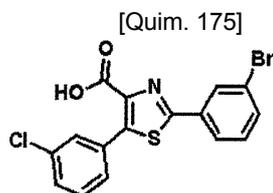
Partiendo del compuesto (7,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C49 y 3-bromobenzotioamida (4,9 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C50 para proporcionar el compuesto del título (4,1 g en forma de un sólido incoloro).

10

EM (ESI pos.) m/z: 408 ($[M + H]^+$).

•Ejemplo de Referencia P-C57: Síntesis de ácido 2-(3-bromofenil)-5-(3-clorofenil)tiazol-4-carboxílico

15



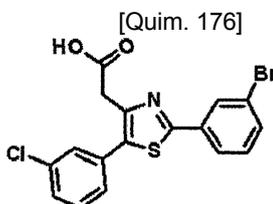
Partiendo del compuesto (4,1 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C56, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C32 para proporcionar el compuesto del título (3,9 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).

20

EM (ESI pos.) m/z: 394 ($[M + H]^+$).

•Ejemplo de Referencia P-C58: Síntesis de ácido 2-(2-(3-bromofenil)-5-(3-clorofenil)tiazol-4-il)acético

25



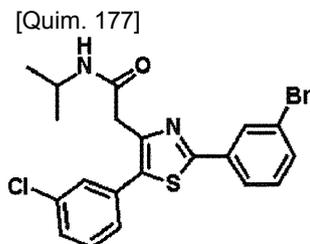
Partiendo del compuesto (3,9 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C57, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C23 para proporcionar el compuesto del título (4,1 g en forma de un sólido de color pardo pálido).

30

EM (ESI pos.) m/z: 408 ($[M + H]^+$).

•Ejemplo de Referencia P-C59: Síntesis de 2-(2-(3-bromofenil)-5-(3-clorofenil)tiazol-4-il)-N-isopropilacetamida

35

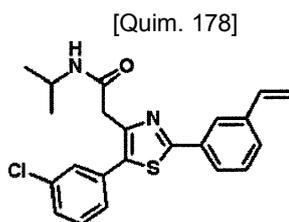


Partiendo del compuesto (4,1 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C58, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C09 para proporcionar el compuesto del título (2,3 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).

40

EM (ESI pos.) m/z: 449 ($[M + H]^+$).

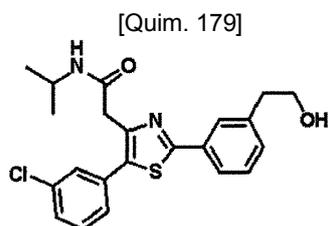
•Ejemplo de Referencia P-C60: Síntesis de 2-(5-(3-clorofenil)-2-(3-vinilfenil)tiazol-4-il)-N-isopropilacetamida



5 Partiendo del compuesto (2,3 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C59, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A03 para proporcionar el compuesto del título (650 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 397 ([M + H]⁺).

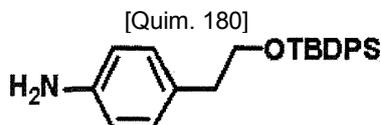
10 •Ejemplo de Referencia P-C61: Síntesis de 2-(5-(3-clorofenil)-2-(3-(2-hidroxi)etil)fenil)tiazol-4-il)-N-isopropilacetamida



15 Partiendo del compuesto (650 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C60, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A04 para proporcionar el compuesto del título (660 mg en forma de un sólido de color amarillo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 415 ([M + H]⁺).

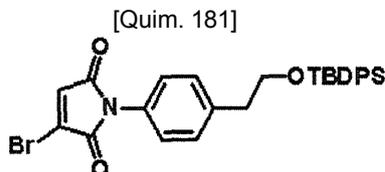
20 •Ejemplo de Referencia P-C62: Síntesis de 4-(2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)etil)anilina



25 A una solución en DMF (15 mL) de 2-(4-aminofenil)etanol (1,0 g) y iPr₂NEt (1,5 mL), se le añadió terc-butil(cloro)difenilsilano (2,1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de la adición de EtOAc a la mezcla de reacción, ésta se lavó con agua y Salmuera. Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida; el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 70/30; v/v) para proporcionar el compuesto del título (2,1 g en forma de un aceite de color amarillo pálido).

30 EM (ESI pos.) m/z: 376 ([M + H]⁺).

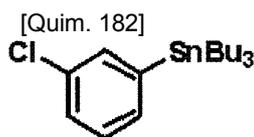
•Ejemplo de Referencia P-C63: Síntesis de 3-bromo-[4-(2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)etil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona



40 A una solución en ácido acético (45 mL) del compuesto (5,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C62, se le añadió 3-bromofuran-2,5-diona (2,6 g) y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 95/5 - 85/15; v/v) para proporcionar el compuesto del título (4,5 g en forma de un aceite de color pardo pálido).

EM (ESI pos.) m/z: 534, 536 ([M + H]⁺).

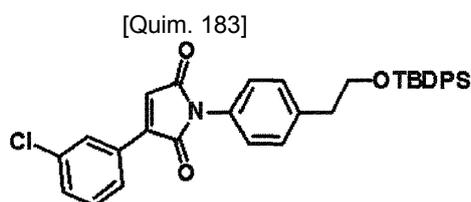
45 •Ejemplo de Referencia P-C64: Síntesis de tributil(3-clorofenil)estannano



5 A una solución en THF (0,5 M, 30 mL) de bromuro de (3-clorofenil)magnesio, se le añadió cloruro de tributilestaño (4,3 mL) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y EtOAc y la capa orgánica se separó. Después de secar la capa orgánica resultante sobre MgSO₄, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida; el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil; fase móvil: n-hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,6 g en forma de un aceite incoloro).

10 RMN ¹H (600 MHz, CHCl₃-d) δ (ppm); 0,82-0,92 (34 H, m), 0,97-1,13 (24 H, m), 1,32 (24 H, dq, J = 14,7, 7,4 Hz), 1,43-1,63 (27 H, m), 7,20-7,27 (12 H, m), 7,28-7,32 (3 H, m), 7,39 (3 H, d, J = 2,1 Hz)

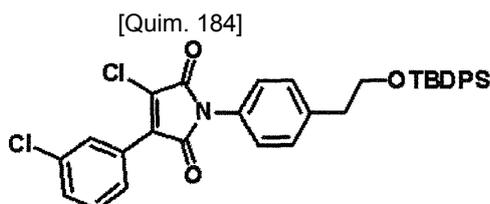
15 •Ejemplo de Referencia P-C65: Síntesis de 1-[4-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)fenil]-3-(3-clorofenil)-1H-pirrol-2,5-diona



20 A una solución en dioxano (18 mL) del compuesto (2,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C63 y el compuesto (2,3 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C64, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (430 mg) y la mezcla se agitó a 100°C durante 17 horas. Después de filtrar la mezcla de reacción a través de Celite (marca registrada), el producto filtrado se diluyó con EtOAc añadido; con posterioridad, la capa orgánica se lavó con agua y Salmuera y se secó sobre MgSO₄; el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 70/30; v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g en forma de un aceite de color rojo pálido).

25 EM (ESI pos.) m/z: 588 ([M + Na]⁺).

30 •Ejemplo de Referencia P-C66: Síntesis de 1-[4-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)fenil]-3-cloro-4-(3-clorofenil)-1H-pirrol-2,5-diona

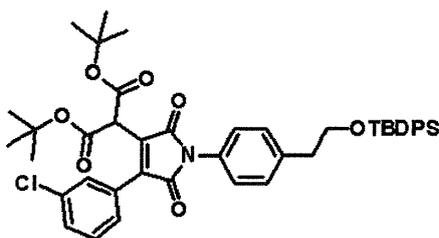


35 A una solución en cloruro de tionilo (8,0 mL) del compuesto (900 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C65, se le añadió piridina (0,26 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante una hora. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió tolueno y la materia insoluble se separó mediante filtración, concentrándose el producto filtrado resultante a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 80/20; v/v) para proporcionar el compuesto del título (630 mg en forma de un amarillo pálido producto amorfo).

40 EM (ESI pos.) m/z: 622 ([M + Na]⁺).

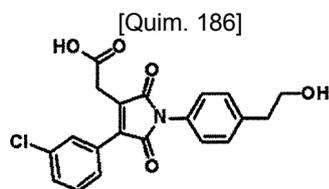
•Ejemplo de Referencia P-C67: Síntesis de {1-[4-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)fenil]-4-(3-clorofenil)-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il}propanodioato de di-terc-butilo

[Quim. 185]



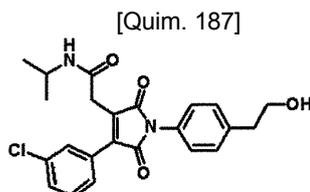
5 A una solución en THF (5,0 mL) de malonato de di-terc-butilo (480 mg), se le añadió hidruro de sodio (88 mg) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 30 minutos; con posterioridad, se añadió gota a gota una solución en THF (5,0 mL) del compuesto (630 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C66. Después de 1 hr de agitación a temperatura ambiente, se añadieron CHCl_3 y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 ; con posterioridad, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 90/10 - 80/20; v/v) para proporcionar el compuesto del título (770 mg en forma de un aceite de color amarillo pálido).
10 EM (ESI neg.) m/z: 778 ([M-H]).

15 •Ejemplo de Referencia P-C68: Síntesis de ácido {4-(3-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxiethyl)fenil]-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il}acético



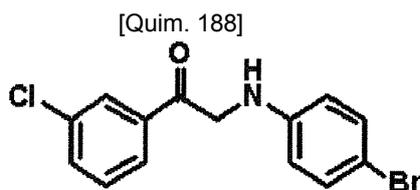
20 A una solución en CHCl_3 (4,50 mL) del compuesto (669 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C67, se le añadió ácido trifluoroacético (4,50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto (535 mg en forma de un aceite de color amarillo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 386 ([M + H]⁺).

25 •Ejemplo de Referencia P-C69: Síntesis de ácido 2-{4-(3-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxiethyl)fenil]-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il}-N-(propan-2-il)acetamida



30 Partiendo del compuesto (49 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C68, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-C09 para proporcionar el compuesto del título (16 mg en forma de un aceite de color amarillo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 427 ([M + H]⁺).

35 •Ejemplo de Referencia P-C70: Síntesis de 2-((4-bromofenil)amino)-1-(3-clorofenil)etanona

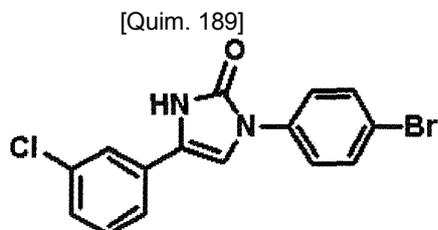


40 Una suspensión en MeCN (30 mL) de bromuro de 3-clorofenacilo (3,0 g), 4-bromoanilina (2,2 g) y NaHCO_3 (1,1 g) se agitó primero a temperatura ambiente durante 14 horas, a continuación, a una temperatura externa de 60°C durante 4 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se añadieron agua y EtOAc para la separación de fases, seguido de lavado con Salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces y la capa orgánica se secó sobre

Na₂SO₄; con posterioridad, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. A los sólidos resultantes, se les añadió n-hexano y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 60°C durante una hora. Después de dejar enfriar la mezcla, los sólidos se recuperaron mediante filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título (3,5 g en forma de un sólido de color pardo pálido).

5 EM (ESI pos.) m/z: 324, 326 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C71: Síntesis de 1-(4-bromofenil)-4-(3-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona



10

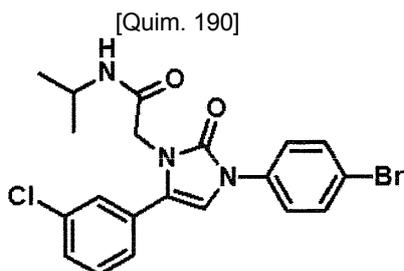
Al compuesto (4,1 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C70 y cianuro de potasio (17 g), se les añadió ácido acético (115 mL) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 60°C durante 2 horas. Después de dejar la mezcla de reacción se enfriara, se añadió agua y los sólidos resultantes se recuperaron mediante filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título (4,8 g en forma de un sólido incoloro).

15

EM (ESI pos.) m/z: 351 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C72: Síntesis de 2-[3-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

20



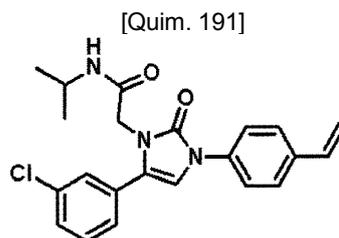
Partiendo del compuesto (1,7 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C71, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A02 para proporcionar el compuesto del título (1,7 g en forma de un sólido de color pardo pálido).

25

EM (ESI pos.) m/z: 448, 450 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C73: Síntesis de 2-[5-(3-clorofenil)-3-(4-etenilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

30



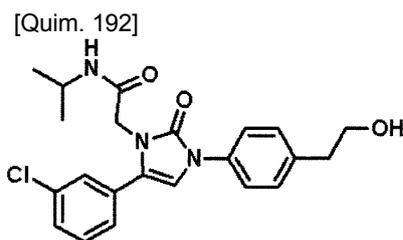
Partiendo del compuesto (1,7 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C72, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A03 para proporcionar el compuesto del título (0,69 g en forma de un sólido de color pardo pálido).

35

EM (ESI pos.) m/z: 396 ([M + H]⁺).

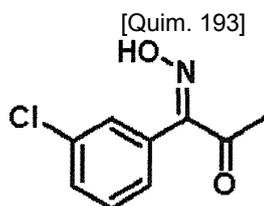
•Ejemplo de Referencia P-C74: Síntesis de 2-[5-(3-clorofenil)-3-[4-(2-hidroxiethyl)fenil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

40



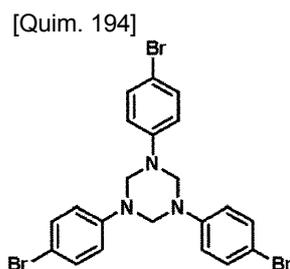
5 Partiendo del compuesto (0,69 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C73, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A04 para proporcionar el compuesto del título (0,24 g en forma de un sólido de color pardo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 414 ($[M + H]^+$).

10 •Ejemplo de Referencia P-C75: Síntesis de (1E)-1-(3-clorofenil)-1-(hidroxiimino)propan-2-ona



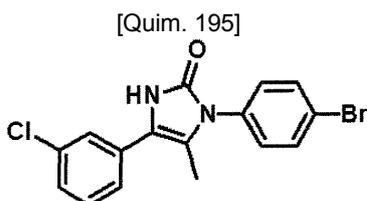
15 A una solución de 3-clorofenilacetona (5,0 g) en EtOH (100 mL), se le añadió una solución de etóxido de sodio-EtOH 20% (14 mL) y enfriando con hielo, se añadió gradualmente nitrito de isoamilo (5,9 mL) y la mezcla de se agitó durante 2 horas enfriando con hielo. A la mezcla de reacción, se le añadieron éter dietílico y agua para la separación de fases. Después de ajustar la capa acuosa a aproximadamente pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 1 M, se realizó la extracción con EtOAc, seguido de lavado con Salmuera. Después de secar la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (Cartucho SNAP KP-NH 55 g; fase móvil: $CHCl_3/MeOH = 100/0 - 95/5; v/v$) para proporcionar el compuesto del título (4,2 g en forma de un sólido incoloro).
EM (ESI neg.) m/z: 196 ($[M-H]$).

25 •Ejemplo de Referencia P-C76: Síntesis de 1,3,5-tris(4-bromofenil)-1,3,5-triazinano



30 A 4-bromoanilina (5,0 g) y paraformaldehído (1,2 g), se le añadió tolueno (50 mL) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 110°C durante 2 horas. Después de dejar la mezcla de reacción para enfriar, se concentró a presión reducida. Después de añadir EtOAc y calentar a reflujo durante 30 minutos, la mezcla de reacción se dejó enfriar y los sólidos resultantes se recuperaron mediante filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título (1,8 g en forma de un sólido incoloro). Las aguas madre se concentraron a presión reducida y después de la adición de una mezcla disolvente de hexano/EtOAc (6/1; v/v), la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos;
35 después de eso, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los sólidos resultantes se recuperaron mediante filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título (2,2 g en forma de un sólido incoloro).
EM (ESI pos.) m/z: 550, 552 ($[M + H]^+$).

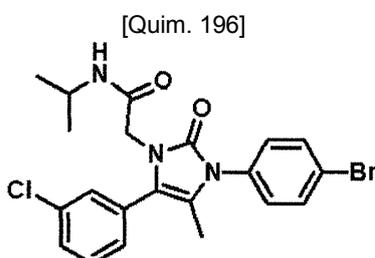
40 •Ejemplo de Referencia P-C77: Síntesis de 1-(4-bromofenil)-4-(3-clorofenil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona



5 Al compuesto (2,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C75 así como al compuesto (1,9 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C76, se le añadió EtOH (60 mL) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 100°C durante 16 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, ésta se concentró a presión reducida y se añadió EtOH (15 mL), seguido de agitación de la mezcla a una temperatura externa de 100°C durante 30 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, los sólidos resultantes se recuperaron mediante filtración, se lavaron con EtOH frío, y se secaron para proporcionar el compuesto del título (1,4 g en forma de un sólido incoloro).

10 EM (ESI pos.) m/z: 363 ([M + H]⁺).

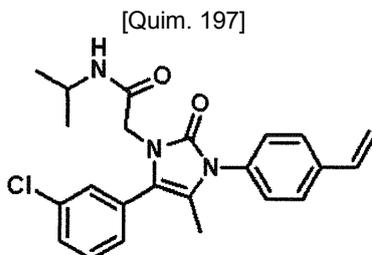
•Ejemplo de Referencia P-C78: Síntesis de 2-[3-(4-bromofenil)-5-(3-clorofenil)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



15 Partiendo del compuesto (0,70 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C77, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A02 para proporcionar el compuesto del título (0,94 g en forma de un sólido de color pardo pálido).

20 EM (ESI pos.) m/z: 462, 464 ([M + H]⁺).

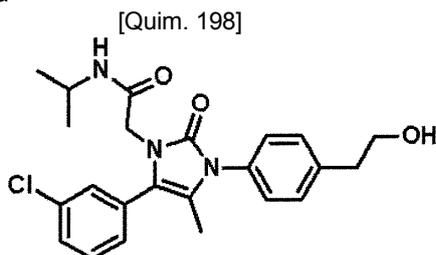
•Ejemplo de Referencia P-C79: Síntesis de 2-[5-(3-clorofenil)-3-(4-etenilfenil)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



25 Partiendo del compuesto (0,42 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C78, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A03 para proporcionar el compuesto del título (0,29 g en forma de un sólido de color pardo pálido).

30 EM (ESI pos.) m/z: 410 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C80: Síntesis de 2-[5-(3-clorofenil)-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

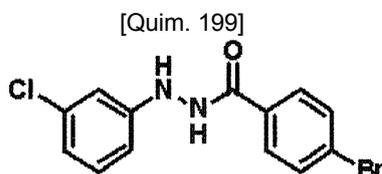


35 Partiendo del compuesto (0,29 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C79, se aplicó el mismo procedimiento

que en el Ejemplo de Referencia P-A04 para proporcionar el compuesto del título (0,11 g en forma de un sólido incoloro).

EM (ESI pos.) m/z: 428 ([M + H]⁺).

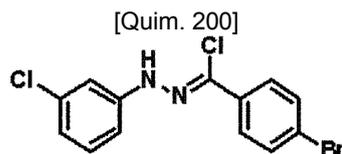
5 •Ejemplo de Referencia P-C81: Síntesis de 4-bromo-N'-(3-clorofenil)benzohidrazida



10 A una solución en CHCl₃ (80 mL) de hidrocloreto de (3-clorofenil)hidrazina (5,0 g) y Et₃N (8,6 mL), se le añadió una suspensión (40 mL) en CHCl₃ de cloruro de 4-bromobenzilo (6,1 g) en un baño de hielo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadieron agua (100 mL) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL) en un baño de hielo y después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo dos veces con CHCl₃. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se lavó con IPE (80 mL) con agitación y se recuperó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (6,3 g en forma de un sólido de color rosa pálido).

15 EM (ESI pos.) m/z: 327 ([M + H]⁺).

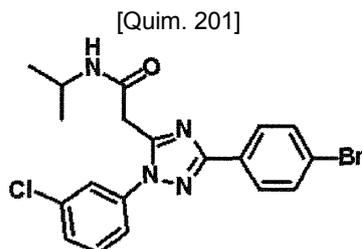
20 •Ejemplo de Referencia P-C82: Síntesis de cloruro de 4-bromo-N-(3-clorofenil)benzenocarbhidrazonoilo



25 A una suspensión en MeCN (40 mL) del compuesto (2,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C₈₁, se le añadieron trifenilfosfina (1,9 g) y tetracloruro de carbono (1,1 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de calentar la mezcla de reacción a 40°C, se dejó enfriar y después de la adición de trifenilfosfina (1,6 g) y tetracloruro de carbono (0,6 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil 50 g; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 95/5 - 80/20; v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,9 g en forma de un sólido incoloro).

30 EM (ESI neg.) m/z: 341, 343 ([M-H]⁻).

35 •Ejemplo de Referencia P-C83: Síntesis de 2-[3-(4-bromofenil)-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida

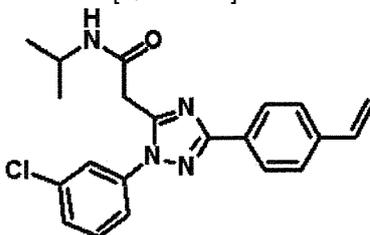


40 A una suspensión en MeCN (55 mL) del compuesto (1,1 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C₈₂, se le añadieron Et₃N (1,1 mL) y 3-amino-N-(propan-2-il)propanamida (0,64 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después de añadir MeCN (50 mL) y carbonato de plata (1,3 g) al residuo resultante, la mezcla se agitó con luz apantallada, primero a 50°C durante 4 horas, a continuación a 60°C durante 4 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió carbonato de plata (0,44 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, ésta se concentró a presión reducida; con posterioridad, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil 25 g; fase móvil: n-hexano/EtOAc = 88/12- 0/100; v/v) y el compuesto resultante se lavó con IPE; los sólidos se recuperaron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (990 mg en forma de un sólido incoloro).

45 EM (ESI pos.) m/z: 433 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C84: Síntesis de 2-[1-(3-clorofenil)-3-(4-etenilfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 202]

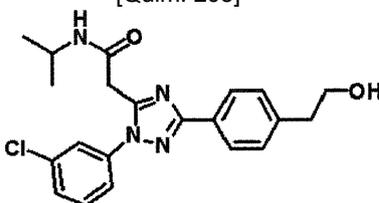


5 Partiendo del compuesto (282 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C83, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A03 para proporcionar el compuesto del título (65 mg en forma de un sólido incoloro).

10 EM (ESI pos.) m/z: 381 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-C85: Síntesis de 2-[1-(3-clorofenil)-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 203]

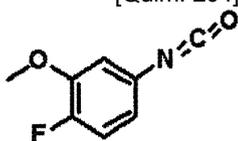


15 Partiendo del compuesto (65 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-C84, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-A04 para proporcionar el compuesto del título (57 mg en forma de un sólido incoloro).

20 EM (ESI pos.) m/z: 399 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-D01: Síntesis de 1-fluoro-4-isocianato-2-metoxibenceno

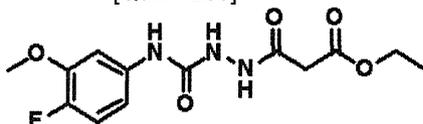
[Quim. 204]



25 A una solución en tolueno (60 mL) de 4-fluoro-3-metoxianilina (3,0 g), se le añadió trifosgeno (4,5 g) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante la noche a 110°C. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto (aceite de color púrpura oscuro).

30 •Ejemplo de Referencia P-D02: Síntesis de 3-{2-[(4-fluoro-3-metoxifenil)carbamoil]hidrazinilo}-3-oxopropanoato de etilo

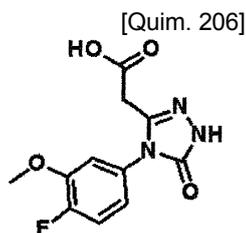
[Quim. 205]



35 A una solución en THF (80 mL) de 3-hidrazinil-3-oxopropanoato de etilo (3,2 g), se le añadió el producto bruto (3,7 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D01 enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil 100 g; fase móvil: CHCl₃/MeOH = 99/1 - 80/20; v/v) para proporcionar el compuesto del título (3,8 g en forma de un sólido púrpura pálido).

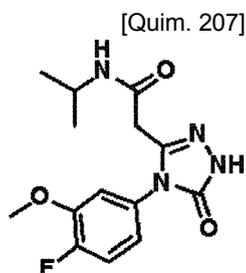
40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 1,12-1,22 (3 H, m) 3,27-3,32 (4 H, m) 3,75 (3 H, s) 4,2-4,14 (2 H, m) 6,82-6,95 (1 H, m) 7,05 (1 H, dd, J = 11,4, 8,9 Hz) 7,30 (1 H, dd, J = 8,1, 2,3 Hz) 8,22 (1 H, s ancho), 8,64 (1 H, s ancho), 9,87 (1 H, s ancho).

•Ejemplo de Referencia P-D03: Síntesis de ácido [4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acético



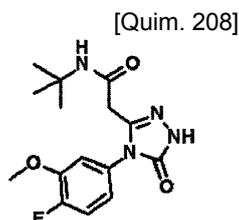
5 Una solución 3,0 M en NaOH acuoso (30 mL) del compuesto (3,7 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D02 se agitó a 120°C durante 3 días. Después de dejar la mezcla de reacción se enfriara,. Se añadió ácido clorhídrico conc para un ajuste a pH = 1 y la mezcla se agitó a 0°C durante una hora. Los sólidos resultantes se recuperaron mediante filtración, se lavaron con agua y con posterioridad se secaron para proporcionar el compuesto del título (2,9 g en forma de un sólido de color amarillo pálido).
10 EM (ESI pos.) m/z: 268 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-D04: Síntesis de 2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida



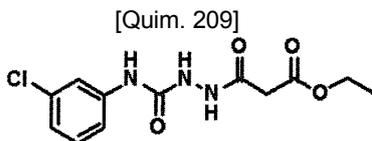
15 A una suspensión en DMF (8 mL) del compuesto (800 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D03, se le añadieron HOBt • H₂O (590 mg) y EDC • HCl (740 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después de la adición de isopropilamina (0,60 mL) a la misma, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de dejar la mezcla de reacción se enfriara, se añadieron agua y CHCl₃ enfriando con hielo y la capa orgánica se separó con posterioridad. La capa orgánica resultante se filtró con un Separador de Fases y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil 25 g; fase móvil: CHCl₃/MeOH = 99/1 - 85/15; v/v) para proporcionar el compuesto del título (400 mg en forma de un sólido incoloro).
20 EM (ESI pos.) m/z: 309 ([M + H]⁺).

• Ejemplo de Referencia P-D05: Síntesis de N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida



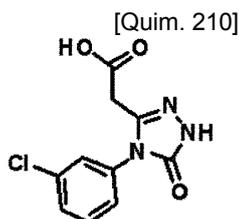
30 Una mezcla del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D03, terc-butilamina (0,08 mL), HATU (210 mg), iPr₂NEt (0,13 mL) y THF (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (20 mL) y CHCl₃ para la separación de fases; con posterioridad, la capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (20 ml x 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y, con posterioridad, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP KP-Sil; fase móvil: CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 99/1/0,1 a 95/5/0,5; v/v/v) para proporcionar el compuesto del título (65 mg en forma de un producto amorfo de color púrpura pálido).
35 EM (ESI pos.) m/z: 323 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-D06: Síntesis de 3-{2-[(3-clorofenil)carbamoil]hidrazinil}-3-oxopropanoato de etilo



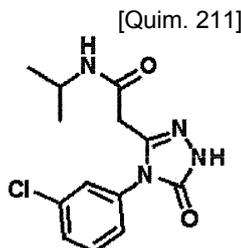
5 Partiendo de 1-cloro-3-isocianatobenceno (5,0 mL) y 3-hidrazinil-3-oxopropanoato de etilo (6,0 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-D02 para proporcionar el compuesto del título (12 g en forma de un sólido de color pardo pálido).
EM (ESI pos.) m/z: 300 ([M + H]⁺).

10 •Ejemplo de Referencia P-D07: Síntesis de ácido [4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acético



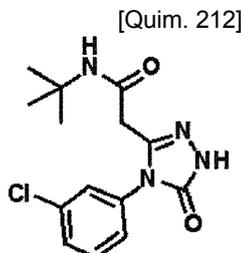
15 Partiendo del compuesto (3,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D06, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-D03 para proporcionar el compuesto del título (1,2 g en forma de un sólido incoloro).
EM (ESI pos.) m/z: 254 ([M + H]⁺).

20 •Ejemplo de Referencia P-D08: Síntesis de 2-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida



25 Partiendo del compuesto (1,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D07, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-D04 para proporcionar el compuesto del título (960 mg en forma de un sólido incoloro).
EM (ESI pos.) m/z: 295 ([M + H]⁺).

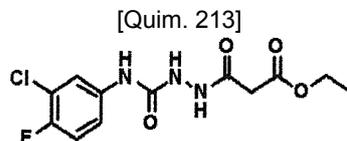
30 •Ejemplo de Referencia P-D09: Síntesis de N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida



35 Una mezcla del compuesto (400 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D07, terc-butilamina (0,26 mL), HATU (900 mg), iPr₂NEt (0,81 mL) y DMF (10 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 días. Después de añadir ácido clorhídrico 1 M (40 mL) y EtOAc (20 mL) para la separación de fases, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 5 veces). La capa orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 1 M (30 mL), agua (30 mL) y Salmuera, seguido por concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil 25 g; fase móvil: CHCl₃/MeOH = 99/1 - 90/10; v/v) y los sólidos resultantes se lavaron con una mezcla disolvente de EtOAc y n-hexano (EtOAc/n-hexano = 1/1; v/v) bajo agitación y se recuperaron mediante filtración para proporcionar el

compuesto del título (310 mg en forma de un sólido incoloro).
EM (ESI pos.) m/z: 309 ([M + H]⁺).

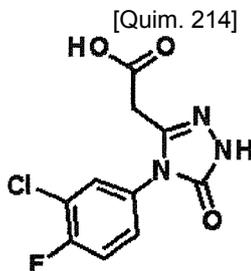
5 •Ejemplo de Referencia P-D10: Síntesis de 3-{2-[(3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]hidrazinil}-3-oxopropanoato de etilo



10 Partiendo de 2-cloro-1-fluoro-4-isocianatobenceno (11 g) y 3-hidrazinil-3-oxopropanoato de etilo (9,4 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-D02 para proporcionar el compuesto del título (15 g en forma de un sólido incoloro).

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 1,16 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 3,26 (2 H, s), 4,07 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,17 - 7,46 (2 H, m), 7,63 - 7,84 (1 H, m), 8,39 (1 H, s ancho), 8,84, (1 H, s ancho), 9,90 (1 H, s ancho).

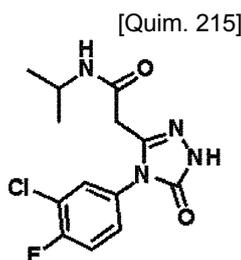
15 •Ejemplo de Referencia P-D11: Síntesis de ácido [4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-acético



20 Una solución acuosa 3,0 M de NaOH (14 mL) del compuesto (650 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D10 se agitó a 120°C durante 2 horas. Después de dejar la mezcla de reacción se enfriara, se lavó con Et₂O. A la capa acuosa, se añadió ácido clorhídrico conc. para un ajuste a pH = 1 y la mezcla se agitó después a 0°C durante 30 minutos. Los sólidos resultantes se recuperaron mediante filtración, se lavaron con agua y con posterioridad se secaron para proporcionar el compuesto del título (400 mg en forma de un sólido de color naranja pálido).

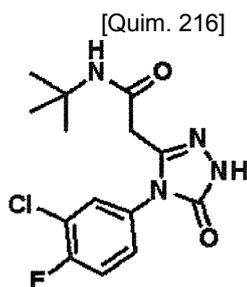
25 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 3,60 (2 H, s), 7,36-7,45 (1 H, m), 7,56 (1 H, t, J = 8,9 Hz), 7,67 (1 H, dd, J = 6,6, 2,9 Hz), 11,87 (1 H, s), 12,52-12,89 (1 H, m)

30 •Ejemplo de Referencia P-D12: Síntesis de 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida



35 Partiendo del compuesto (3,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D07, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-D04 para proporcionar el compuesto del título (2,5 g en forma de un sólido incoloro).
EM (ESI pos.) m/z: 313 ([M + H]⁺).

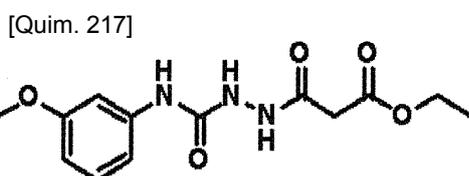
•Ejemplo de Referencia P-D13: Síntesis de N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida



5 Partiendo del compuesto (1,8 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D07, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-D05 para proporcionar el compuesto del título (1,3 g en forma de un sólido incoloro). EM (ESI pos.) m/z: 327 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-D14: Síntesis de 3-{2-[(3-metoxifenil)carbamoil]hidrazinil}-3-oxopropanoato de etilo

10

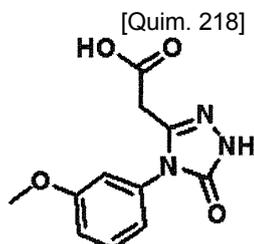


15

Partiendo de 1-isocianato-3-metoxibenceno (5,0 g) y 3-hidrazinil-3-oxopropanoato de etilo (4,4 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-D02 para proporcionar el compuesto del título (8,5 g en forma de un incoloro producto amorfo). EM (ESI pos.) m/z: 296 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-D15: Síntesis de ácido [4-(3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acético

20

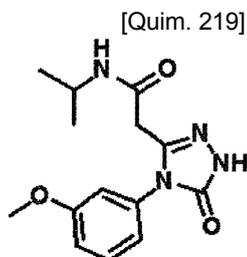


25

Partiendo del compuesto (8,4 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D14, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-D03 para proporcionar el compuesto del título (3,8 g en forma de un sólido de color amarillo pálido). EM (ESI pos.) m/z: 250 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-D16: Síntesis de 2-[4-(3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida

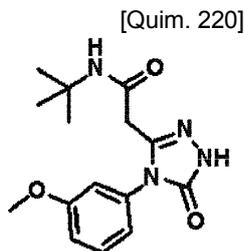
30



35

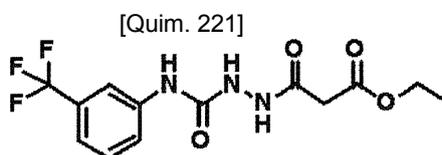
Partiendo del compuesto (800 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D15, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-D04 para proporcionar el compuesto del título (720 mg en forma de un sólido incoloro). EM (ESI pos.) m/z: 291 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-D17: Síntesis de N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida



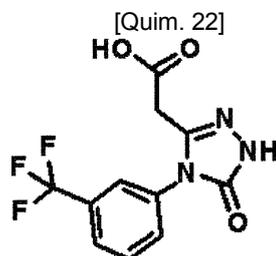
5 Partiendo del compuesto (400 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D15, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-D09 para proporcionar el compuesto del título (370 mg en forma de un producto amorfo incoloro).
EM (ESI pos.) m/z: 305 ([M + H]⁺).

10 •Ejemplo de Referencia P-D18: Síntesis de 3-oxo-3-(2-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]hidrazinil)propanoato de etilo



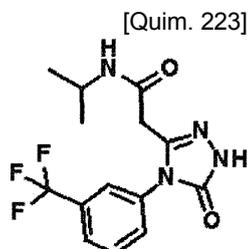
15 Partiendo de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno (5,0 g) y 3-hidrazinil-3-oxopropanoato de etilo (3,9 g), se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-D02 para proporcionar el compuesto del título (7,0 g en forma de un producto amorfo incoloro).

20 •Ejemplo de Referencia P-D19: Síntesis de ácido {5-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}acético



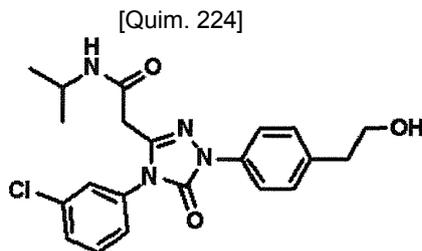
25 Partiendo del compuesto (6,8 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D06, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-D03 para proporcionar el compuesto del título (1,5 g en forma de un sólido incoloro).
EM (ESI pos.) m/z: 288 ([M + H]⁺).

30 •Ejemplo de Referencia P-D20: Síntesis de 2-{5-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}-N-(propan-2-il)acetamida



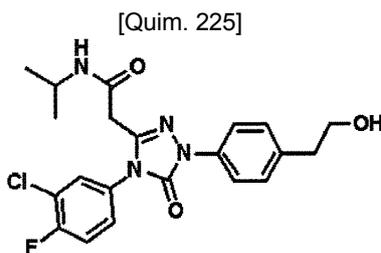
35 Partiendo del compuesto (800 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D07, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-D04 para proporcionar el compuesto del título (520 mg en forma de un sólido incoloro).
EM (ESI pos.) m/z: 329 ([M + H]⁺).

•Ejemplo de Referencia P-D21: Síntesis de 2-{4-(3-clorofenil)-1-[4-(2-hidroxietyl)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}-N-(propan-2-il)acetamida



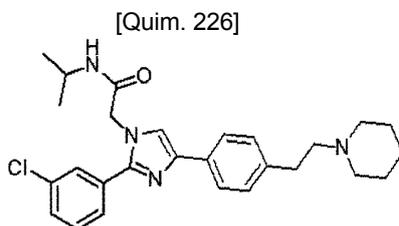
5 Una suspensión en 1,4-dioxano (70 mL) del compuesto (2,8 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D08, 2-(4-bromofenil)etanol (1,4 mL), yoduro de cobre (1,8 g), fosfato tripotásico (4,0 g) y trans-N,N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (1,5 mL) se agitó a una temperatura externa de 100°C durante 4 horas bajo una corriente de nitrógeno. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadieron amoníaco acuoso al 20% y CHCl₃ para separar la capa orgánica, extrayéndose la capa acuosa con posterioridad dos veces con CHCl₃. La capa orgánica combinada se lavó con agua y amoníaco acuoso al 20% y se secó más tarde MgSO₄; después de eso, el desecante se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho de Sílice REVELERIS de 80 g; fase móvil: n-Hexano/CHCl₃/MeOH = 50/50/0 - 0/100/0 - 0/90/10; v/v/v). El producto bruto purificado resultante se lavó con una mezcla disolvente de EtOAc y n-Hexano (EtOAc/n-Hexano = 1/1; v/v) bajo agitación para proporcionar el compuesto del título (2,5 g en forma de un sólido de color gris pálido). EM (ESI pos.) m/z: 415 ([M + H]⁺).

20 •Ejemplo de Referencia P-D22: Síntesis de 2-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-[4-(2-hidroxietyl)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-isopropilacetamida



25 Partiendo del compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D12, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia P-D21 para proporcionar el compuesto del título (430 mg en forma de un sólido incoloro). EM (ESI pos.) m/z: 433 ([M + H]⁺).

30 •Ejemplo A-01: Síntesis de 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



35 A una solución en CHCl₃ (11 mL) del compuesto (533 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A04, se le añadió Et₃N (0,28 mL) y después de la adición de MsCl (0,12 mL) enfriando con hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y media. Enfriando con hielo, se añadió agua, la extracción se realizó con CHCl₃, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante gel de sílice (OH) cromatografía en columna (fase móvil: CHCl₃/EtOAc = 70/30; v/v) para producir una forma de mesilo (414 mg en forma de un sólido incoloro).

40 Una mezcla de la forma mesilada obtenida (102 mg), piperidina (0,042 mL), iPr₂NEt (0,073 mL) y MeCN (2,0 mL) se sometió a microondas durante una reacción (100°C x 1,5 hr). La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (fase móvil: TFA al 0,1% MeCN/H₂O = 10/90 - 90/10; v/v). Las fracciones se neutralizaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajeron con CHCl₃ y se filtraron con el

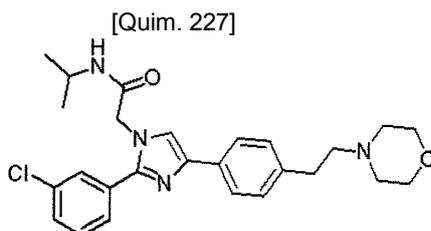
Separador de Fases. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (65 mg en forma de un sólido incoloro).

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

RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,43-1,51 (2 H, m), 1,60-1,67 (4 H, m), 2,48 (4 H, s ancho), 2,55-2,62 (2 H, m), 2,80-2,87 (2 H, m), 4,9-4,19 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,33-5,40 (1 H, m), 7,23-7,26 (2 H, m), 7,28 (1 H, s), 7,38-7,47 (3 H, m), 7,67 (1 H, s), 7,74-7,78 (2 H, m).

Partiendo del Ejemplo de Referencia P-A04, el Ejemplo de Referencia P-A08 y el Ejemplo de Referencia P-A12, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo A-01 para sintetizar los siguientes compuestos:

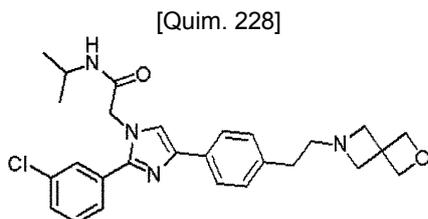
•Ejemplo A-02: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



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

RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 2,54 (4 H, s ancho), 2,59-2,67 (2 H, m), 2,79-2,87 (2 H, m), 3,75 (4 H, s ancho), 4,15 (1 H, dt, J = 7,9, 6,8 Hz), 4,65 (2 H, s), 5,37 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,26 (2 H, m), 7,28 (1 H, s), 7,38-7,48 (3 H, m), 7,65-7,68 (1 H, m), 7,75-7,79 (2 H, m).

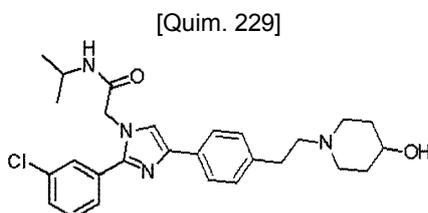
•Ejemplo A-03: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



EM (ESI pos.) m/z: 479 ($[M + H]^+$).

RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,63-2,66 (4 H, m), 3,34 (4 H, s), 4,11-4,18 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 4,73 (4 H, s), 5,38 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,20 - 7,23 (2 H, m), 7,28 (1 H, s), 7,38 - 7,47 (3 H, m), 7,66 - 7,68 (1 H, m), 7,74-7,78 (2 H, m).

•Ejemplo A-04: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil]fenil]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

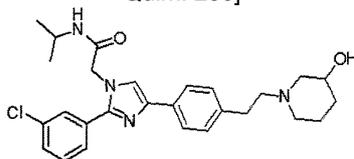


EM (ESI pos.) m/z: 481 ($[M + H]^+$).

RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,61-1,67 (2 H, m), 1,90-1,97 (2 H, m), 2,19-2,27 (2 H, m), 2,58-2,64 (2 H, m), 2,80 - 2,91 (4 H, m), 3,72 (1 H, s ancho), 4,11 - 4,19 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,39 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,23-7,26 (2 H, m), 7,28 (1 H, s), 7,38-7,47 (3 H, m), 7,66 (1 H, s), 7,74-7,78 (2 H, m).

•Ejemplo A-05: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]fenil]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

Quim. 230]

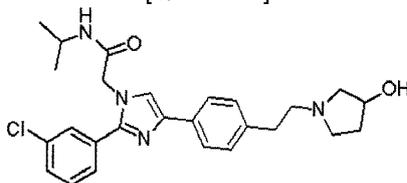


EM (ESI pos.) m/z: 481 ([M + H]⁺).

5 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,50-1,59 (3 H, m), 1,77-1,86 (1 H, m), 2,30-2,39 (1 H, m), 2,50-2,67 (5 H, m), 2,78 - 2,84 (2 H, m), 3,84 (1 H, s ancho), 4,11 - 4,19 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,39 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,25 (2 H, m), 7,28 (1 H, s), 7,38-7,47 (3 H, m), 7,66-7,68 (1 H, m), 7,75-7,79 (2 H, m).

10 •Ejemplo A-06: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 231]

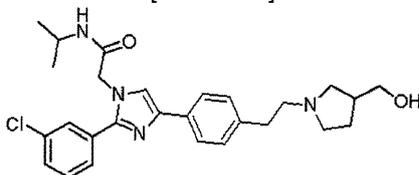


EM (ESI pos.) m/z: 467 ([M + H]⁺).

15 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,73-1,80 (1 H, m), 2,16 a 2,24 (1 H, m), 2,32-2,38 (1 H, m), 2,57 (1 H, dd, J = 10,1, 5,0 Hz), 2,71 - 2,79 (3 H, m), 2,82- 2,88 (2 H, m), 2,94 - 2,99 (1 H, m), 4,11 - 4,19 (1 H, m), 4,33 - 4,37 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,39 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,26 (2 H, m), 7,28 (1 H, s), 7,38-7,47 (3 H, m), 7,65-7,68 (1 H, m), 7,75-7,79 (2 H, m).

20 •Ejemplo A-07: 2-[2-(3-clorofenil)-4-(4-[2-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etil]fenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 232]

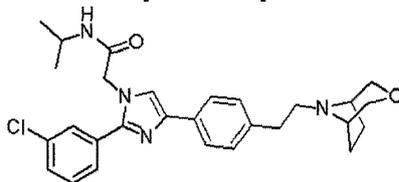


25 EM (ESI pos.) m/z: 481 ([M + H]⁺).

30 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,67-1,75 (1 H, m), 1,98-2,05 (1 H, m), 2,32-2,38 (2 H, m), 2,53-2,58 (1 H, m), 2,67-2,75 (3 H, m), 2,81-2,86 (2 H, m), 2,89-2,95 (1 H, m), 3,53 (1 H, dd, J = 9,9, 4,8 Hz), 3,69 (1 H, dd, J = 10,1, 4,1 Hz), 4,10- 4,19 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,42 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,23-7,26 (2 H, m), 7,27 (1 H, s), 7,38-7,46 (3 H, m), 7,65-7,67 (1 H, m), 7,75-7,79 (2 H, m).

•Ejemplo A-08: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 233]

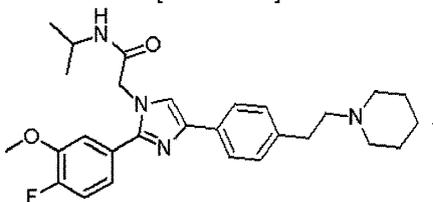


35 EM (ESI pos.) m/z: 493 ([M + H]⁺).

40 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,85-1,95 (4 H, m), 2,51-2,57 (2 H, m), 2,78-2,84 (2 H, m), 3,10 (2 H, s ancho), 3,53 (2 H, dd, J = 10,3, 1,7 Hz), 3,74 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 4,11 - 4,20 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,37 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,25-7,28 (2 H, m), 7,29 (1 H, s), 7,38-7,47 (3 H, m), 7,67 (1 H, t, J = 1,7 Hz), 7,75-7,79 (2 H, m).

•Ejemplo A-09: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 234]

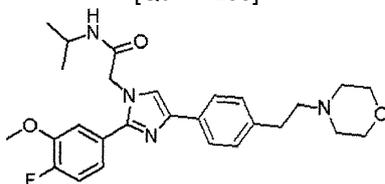


EM (ESI pos.) m/z: 479 ([M + H]⁺).

5 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,4-1,17 (6 H, m), 1,39-1,72 (7 H, m), 2,39-2,94 (7 H, m), 3,93 (3 H, s), 4,7-4,21 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,35-5,46 (1 H, m), 7,1-7,10 (1 H, m), 7,12-7,19 (1 H, m), 7,21-7,35 (4 H, m), 7,69-7,82 (2 H, m).

10 •Ejemplo A-10: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 235]

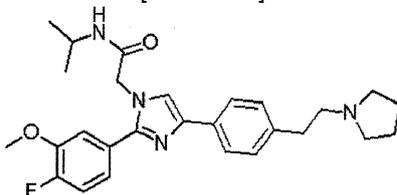


EM (ESI pos.) m/z: 481 ([M + H]⁺).

15 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,11 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,47-2,57 (4 H, m), 2,58-2,67 (2 H, m), 2,75-2,89 (2 H, m), 3,68-3,83 (4 H, m), 3,93 (3 H, s), 4,8-4,21 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,03-7,10 (1 H, m), 7,12-7,20 (1 H, m), 7,20-7,34 (4 H, m), 7,73-7,82 (2 H, m).

20 •Ejemplo A-11: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 236]

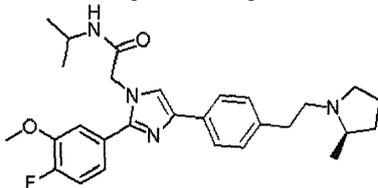


EM (ESI pos.) m/z: 465 ([M + H]⁺).

25 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,92 (4 H, s ancho), 2,46-3,21 (8 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,7-4,21 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,41 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,00 - 7,10 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, J = 11,0, 8,3 Hz), 7,22-7,31 (4 H, m), 7,78 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

30 •Ejemplo A-12: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}fenil]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 237]

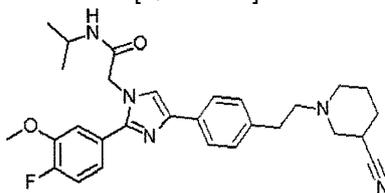


EM (ESI pos.) m/z: 479 ([M + H]⁺).

35 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,11 (9 H, d, J = 6,4 Hz), 1,45 (1 H, s ancho), 1,66 a 1,87 (2 H, m), 1,89-2,00 (1 H, m), 2,13-2,25 (1 H, m), 2,27-2,40 (2 H, m), 2,79-2,94 (2 H, m), 2,98-3,10 (1 H, m), 3,19-3,32 (1 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,09-4,20 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,02-7,10 (2 H, m), 7,16 (2 H, dd, J = 10,8, 8,5 Hz), 7,21-7,34 (4 H, m), 7,78 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

•Ejemplo A-13: 2-[4-{4-[2-(3-cianopiperidin-1-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

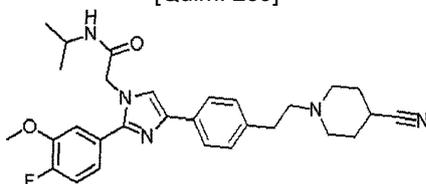
[Quim. 238]



5
EM (ESI pos.) m/z: 504 ([M + H]⁺).
RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,56-1,76 (2 H, m), 1,78-1,96 (2 H, m), 2,38 (.. 1 H, s ancho), 2,56 (1 H, s ancho), 2,61 - 2,69 (3 H, m), 2,74 - 2,90 (4 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,07 - 4,20 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,2-7,10 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, J = 10,8, 8,5 Hz), 7,22-7,33 (4 H, m), 7,78 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

•Ejemplo A-14: 2-[4-{4-[2-(4-cianopiperidin-1-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

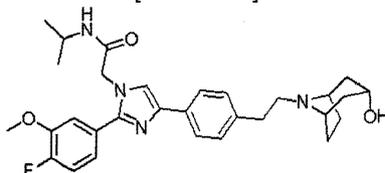
[Quim. 239]



15
EM (ESI pos.) m/z: 504 ([M + H]⁺).
RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,84-2,02 (4 H, m), 2,42 (2 H, s ancho), 2,58-2,78 (5 H, m), 2,78-2,86 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,8-4,20 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,99-7,10 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, J = 11,0, 8,3 Hz), 7,22-7,34 (4 H, m), 7,77 (2 H, d, J = 7,8 Hz).

•Ejemplo A-15: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

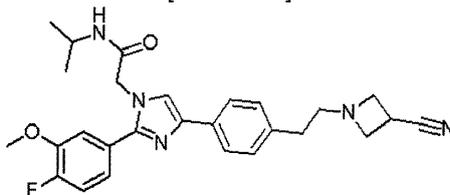
[Quim. 240]



25
EM (ESI pos.) m/z: 521 ([M + H]⁺).
RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,5 Hz), 1,18-1,33 (1 H, m), 1,63-1,74 (2 H, m), 1,89-2,01 (2 H, m), 2,03-2,20 (4 H, m), 2,54-2,68 (2 H, m), 2,78-2,89 (2 H, m), 3,22-3,31 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,5-4,10 (1 H, m), 4,10- 4,20 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,35-5,46 (1 H, m), 7,2-7,9 (1 H, m), 7,17 (1 H, dd, J = 10,9, 8,2 Hz), 7,23-7,33 (4 H, m), 7,78 (2 H, d, J = 8,4 Hz).

•Ejemplo A-16: 2-[4-{4-[2-(3-cianoazetidín-1-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

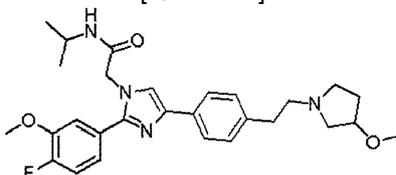
[Quim. 241]



35
EM (ESI pos.) m/z: 476 ([M + H]⁺).
RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,13 (6 H, d, J = 6,5 Hz), 2,63-2,79 (4 H, m), 3,21-3,32 (3 H, m), 3,55-3,63 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,09-4,22 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,37-5,45 (1 H, m), 7,4-7,10 (1 H, m), 7,17 (1 H, dd, J = 10,7, 8,4 Hz), 7,20-7,33 (4 H, m), 7,79 (2 H, d, J = 8,0 Hz).

•Ejemplo A-17: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

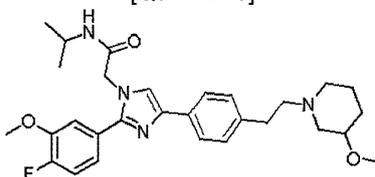
[Quim. 242]



5
EM (ESI pos.) m/z: 495 ([M + H]⁺).
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,11 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,27-1,37 (1 H, m), 1,73-1,85 (1 H, m), 1,94 (1 H, d, J = 9,5 Hz), 2,08-2,25 (2 H, m), 2,55-2,67 (2 H, m), 2,68-2,77 (1 H, m), 2,78-2,89 (2 H, m), 2,97 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 3,29 - 3,42 (3 H, m), 3,93 (3 H, s), 4,09 - 4,19 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,41 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,03 - 7,10 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 7,24 (2 H, s), 7,28-7,32 (2 H, m), 7,77 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

•Ejemplo A-18: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-metoxipiperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

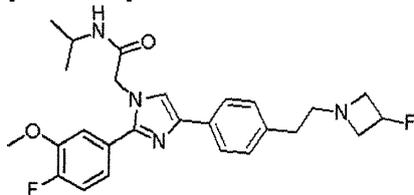
[Quim. 243]



15
EM (ESI pos.) m/z: 509 ([M + H]⁺).
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,85 (2 H, s ancho), 2,04-2,15 (1 H, m), 2,46-2,57 (1 H, m), 2,63-2,81 (5 H, m), 2,82-2,92 (2 H, m), 3,30 (3 H, s), 3,94 (5 H, s), 4,10- 4,19 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,03 - 7,10 (1 H, m), 7,16 (2 H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 7,25 (2 H, s ancho), 7,29 (1 H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,77 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

•Ejemplo A-19: 2-[4-{4-[2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

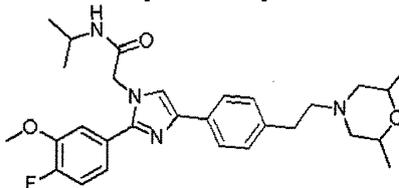
[Quim. 244]



25
EM (ESI pos.) m/z: 469 ([M + H]⁺).
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,60-2,81 (4 H, m), 3,6-3,19 (2 H, m), 3,60-3,74 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,09-4,20 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,2-5,20 (1 H, m), 5,40 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,02-7,10 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 7,20-7,33 (4 H, m), 7,77 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

•Ejemplo A-20: 2-[4-{4-[2-(2,6-dimetilmorfolín-4-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 245]



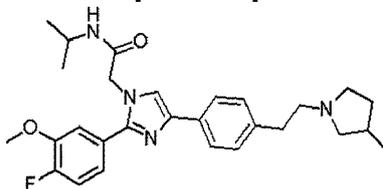
35
EM (ESI pos.) m/z: 509 ([M + H]⁺).
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,18 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,81 (2 H, t, J = 10,7 Hz), 2,55-2,65 (2 H, m), 2,83 (4 H, d, J = 10,3 Hz), 3,66-3,77 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,10- 4,20 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,2-7,9 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 7,22-7,27 (3 H, m), 7,28-7,32 (1 H, m),

7,77 (2 H, d, J = 7,8 Hz).

•Ejemplo A-21: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-metilpirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

5

[Quim. 246]



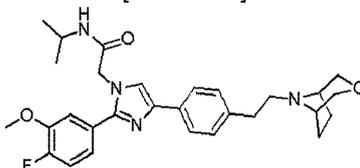
EM (ESI pos.) m/z: 479 ([M + H]⁺).

10 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,11 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,94 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 2,24 (2 H, s ancho), 2,56-2,67 (2 H, m), 2,79-2,90 (4 H, m), 3,24 (1 H, s ancho), 3,35 (3 H, s), 3,93 (3 H, s), 4,8-4,22 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,2-7,7 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 7,22-7,31 (4 H, m), 7,77 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

•Ejemplo A-22: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

15

[Quim. 247]



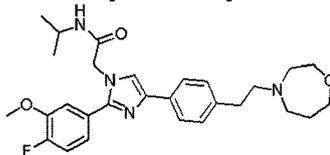
EM (ESI pos.) m/z: 507 ([M + H]⁺).

20 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,82-2,00 (4 H, m), 2,49-2,60 (2 H, m), 2,77-2,88 (2 H, m), 3,6-3,17 (2 H, m), 3,49-3,58 (2 H, m), 3,69-3,81 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,7-4,24 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,36 - 5,48 (1 H, m), 7,01 - 7,11 (1 H, m), 7,17 (1 H, dd, J = 11,0, 8,3 Hz), 7,24 - 7,29 (3 H, m), 7,30 (1 H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 7,78 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

•Ejemplo A-23: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

25

[Quim. 248]



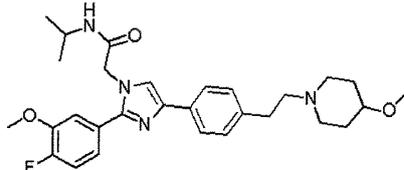
EM (ESI pos.) m/z: 495 ([M + H]⁺).

30 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,92 (2 H, quin, J = 5,8 Hz), 2,73-2,87 (8 H, m), 3,72-3,78 (2 H, m), 3,82 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 3,94 (3 H, s), 4,08 - 4,19 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,01 - 7,10 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 7,21-7,34 (4 H, m), 7,77 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

•Ejemplo A-24: 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

35

[Quim. 249]



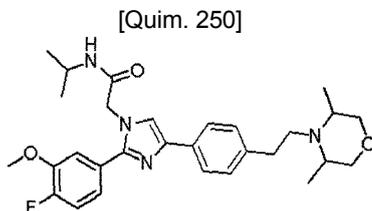
EM (ESI pos.) m/z: 509 ([M + H]⁺).

40 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,04 (3 H, s), 1,11 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,37 (1 H, td, J = 12,5, 6,0 Hz), 1,97-2,14 (2 H, m), 2,23-2,35 (1 H, m), 2,52 (1 H, s ancho), 2,61 - 2,98 (8 H, m), 3,93 (3 H, s), 4,08 - 4,20 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 5,41 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,02-7,11 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 7,21-7,33 (4 H, m), 7,77 (2 H, d, J =

7,8 Hz).

•Ejemplo A-25: 2-[4-{4-[2-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

5

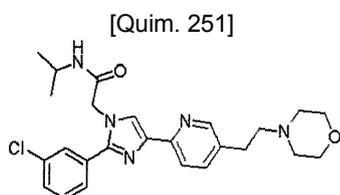
EM (ESI pos.) m/z: 509 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,2-1,10 (6 H, m), 1,13 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,50-2,58 (1 H, m), 2,65-2,75 (1 H, m), 2,80-2,99 (4 H, m), 3,40-3,46 (2 H, m), 3,68-3,75 (2 H, m), 3,95 (3 H, s), 4,11-4,20 (1 H, m), 4,66 (2 H, s), 5,37 - 5,44 (1 H, m), 7,05 - 7,10 (1 H, m), 7,14 - 7,20 (1 H, m), 7,21 - 7,33 (4 H, m), 7,79 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

10

•Ejemplo A-26: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

15

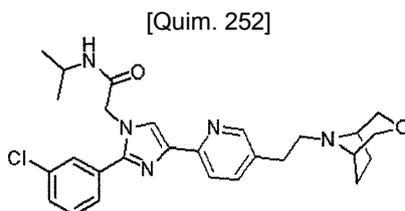
EM (ESI pos.) m/z: 468 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,4-1,7 (6 H, m), 3,07-3,20 (4 H, m), 3,39-3,46 (2 H, m), 3,47-3,53 (2 H, m), 3,77-3,87 (3 H, m), 3,97-4,03 (2 H, m), 4,82 (2 H, s), 7,55 - 7,59 (1 H, m), 7,59 - 7,63 (1 H, m), 7,63 - 7,66 (1 H, m), 7,69 - 7,71 (1 H, m), 7,91-8,22 (3 H, m), 8,26-8,35 (1 H, m), 8,50-8,61 (1 H, m).

20

•Ejemplo A-27: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

25

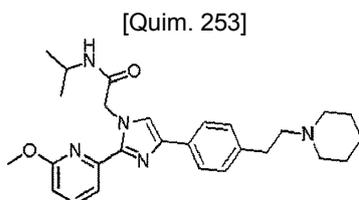
EM (ESI pos.) m/z: 494 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,05 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,2-2,6 (2 H, m), 2,18-2,23 (2 H, m), 3,27 (4 H, s), 3,71 (2 H, d, J = 11,1 Hz), 3,79-3,86 (1 H, m), 4,1-4,6 (2 H, m), 4,13-4,19 (2 H, m), 4,85 (2 H, s), 7,57-7,62 (1 H, m), 7,62-7,68 (2 H, m), 7,72 (1 H, s), 8,10- 8,24 (2 H, m), 8,29-8,37 (1 H, m), 8,58-8,65 (1 H, m).

30

•Ejemplo A-28: Síntesis de 2-[2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

35



A una solución en CHCl₃ (4 mL) del compuesto (90 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A16, se le añadió piperidina (0,06 mL) y ácido acético (0,06 mL) y la mezcla se agitó durante un instante a temperatura ambiente; con posterioridad, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (136 mg) y la mezcla se sometió inmediatamente a una agitación que continuó durante la noche. Después, la mezcla en un baño de hielo, se neutralizó con un solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CHCl₃. La capa orgánica se filtró con un Separador de Fases y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante

40

cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil 10 g; fase móvil: CHCl₃/MeOH = 99/1 - 90/10; v/v). El producto purificado se lavó con una mezcla disolvente (EtOAc/n-hexano = 1/6; v/v) y los sólidos se recuperaron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (20 mg en forma de un sólido incoloro).

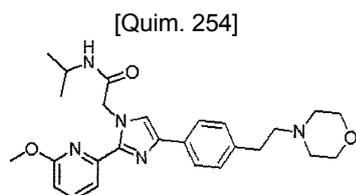
EM (ESI pos.) m/z: 462 ([M + H]⁺).

5 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 0,99 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,42-1,51 (2 H, m), 1,61-1,68 (4 H, m), 2,44-2,54 (4 H, m), 2,56-2,63 (2 H, m), 2,82-2,88 (2 H, m), 3,95 (3 H, s), 4,3-4,11 (1 H, m), 5,28 (2 H, s), 5,57-5,64 (1 H, m), 6,72-6,78 (1 H, m), 7,24 - 7,28 (3 H, m), 7,68 - 7,73 (1 H, m), 7,79 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,95 - 7,99 (1 H, m).

10 Partiendo de los compuestos obtenidos en el Ejemplo de Referencia P-A16, el Ejemplo de Referencia P-A20 y el Ejemplo de Referencia P-A22, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo A-28 para proporcionar los siguientes compuestos:

•Ejemplo A-29: 2-[2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

15

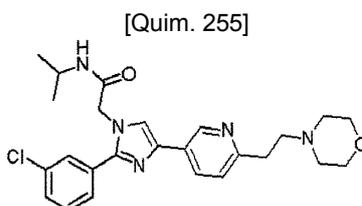


EM (ESI pos.) m/z: 464 ([M + H]⁺).

20 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 0,99 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,51-2,58 (4 H, m), 2,61-2,66 (2 H, m), 2,82-2,87 (2 H, m), 3,73-3,79 (4 H, m), 3,95 (3 H, s), 4,3-4,11 (1 H, m), 5,28 (2 H, s), 5,60-5,65 (1 H, m), 6,75 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,25-7,29 (3 H, m), 7,68-7,74 (1 H, m), 7,80 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,95-7,99 (1 H, m).

•Ejemplo A-30: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{6-[2-(morfolin-4-il)etil] piridin-3-il]-1H-imidazol-1-il]- N-(propan-2-il)acetamida

25

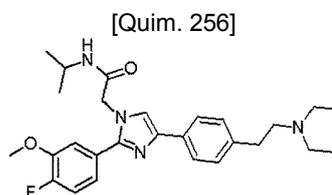


EM (ESI pos.) m/z: 468 ([M + H]⁺).

30 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,14 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,55 (4 H, s ancho), 2,77-2,82 (2 H, m), 3,00-3,04 (2 H, m), 3,73 (4 H, t, J = 4,6 Hz), 4,11-4,20 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,36 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,24 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,37 (1 H, s), 7,40-7,49 (3 H, m), 7,65 (1 H, s), 8,11 (1 H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 8,92 (1 H, d, J = 2,3 Hz).

•Ejemplo A-31: 2-[4-{4-[2-(dietilamino)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

35



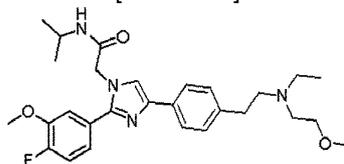
EM (ESI pos.) m/z: 467 ([M + H]⁺).

40 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,09 (6 H, t, J = 7,0 Hz), 1,12 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 2,59-2,67 (4 H, m), 2,70-2,83 (4 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,11-4,20 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,38-5,45 (1 H, m), 7,4-7,9 (1 H, m), 7,17 (1 H, dd, J = 11,1, 8,3 Hz), 7,22-7,34 (4 H, m), 7,78 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

•Ejemplo A-32: 2-[4-{4-[2-[etil(2-metoxietil)amino]etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

45

[Quim. 257]

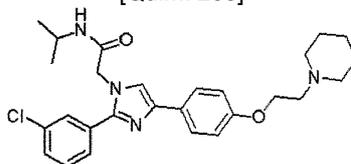


EM (ESI pos.) m/z: 497 ([M + H]⁺).

5 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,08 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,12 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,64-2,83 (8 H, m), 3,38 (3 H, s), 3,47-3,54 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 4,11-4,21 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,39-5,44 (1 H, m), 7,4-7,10 (1 H, m), 07,13-07,19 (1 H, m), 7,23-7,28 (3 H, m), 7,28-7,33 (1 H, m), 7,78 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

10 •Ejemplo A-33: Síntesis de 2-[2-(3-clorofenil)-4-{2-[(2-oxo-2-propilamino)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 258]



15 Una mezcla del compuesto (60 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A24, 1-piperidinetanol (0,06 mL), cianometiltributilfosforano (94 mg) y tolueno (2,0 mL) se agitó a una temperatura externa de 90°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadieron 1-piperidinetanol (0,03 mL) y cianometiltributilfosforano (47 mg) adicionales a la mezcla se agitó a una temperatura externa de 90°C durante 6 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (Cartucho SNAP KP-Sil 25 g: fase móvil: CHCl₃/MeOH = 98/2- 90/10; v/v). El producto bruto refinado resultante se lavó con Et₂O para proporcionar el compuesto del título (39 mg en forma de un sólido incoloro).

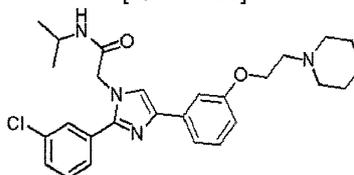
EM (ESI pos.) m/z: 481 ([M + H]⁺).

20 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,13 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,44-1,50 (2 H, m), 1,60-1,67 (4 H, m), 2,48-2,59 (4 H, m), 2,76-2,83 (2 H, m), 4,11-4,20 (3 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,36-5,42 (1 H, m), 6,94-6,99 (2 H, m), 7,22 (1 H, s), 7,38 - 7,47 (3 H, m), 7,66 - 7,69 (1 H, m), 7,75 - 7,80 (2 H, m).

Partiendo del Ejemplo de Referencia P-A27, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo A-33 para sintetizar los siguientes compuestos.

30 •Ejemplo A-34: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{3-[(2-oxo-2-propilamino)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 259]

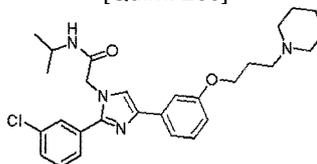


35 EM (ESI pos.) m/z: 481 ([M + H]⁺).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,13 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,41-1,50 (2 H, m), 1,61-1,67 (4 H, m), 2,37-2,61 (4 H, m), 2,79-2,85 (2 H, m), 4,12-4,23 (3 H, m), 4,66 (2 H, s), 5,37-5,42 (1 H, m), 6,84-6,88 (1 H, m), 7,29-7,34 (2 H, m), 7,40-7,48 (5 H, m), 7,67-7,70 (1 H, m).

40 •Ejemplo A-35: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{3-[(3-oxopropil)amino]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 260]

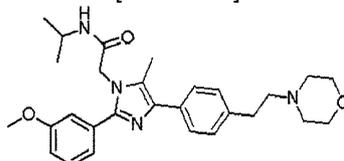


EM (ESI pos.) m/z: 495 ([M + H]⁺).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,13 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,43-1,50 (2 H, m), 1,63-1,71 (4 H, m), 2,00-2,10 (2 H, m), 2,35-2,63 (6 H, m), 4,8-4,12 (2 H, m), 4,13-4,21 (1 H, m), 4,66 (2 H, s), 5,37-5,42 (1 H, m), 6,83-6,87 (1 H, m), 7,29-7,34 (2 H, m), 7,38-7,49 (5 H, m), 7,67-7,70 (1 H, m).

- 5 •Ejemplo A-36: Síntesis de 2-[2-(3-metoxifenil)-5-metil-4-{4-[2-(morfolino-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 261]



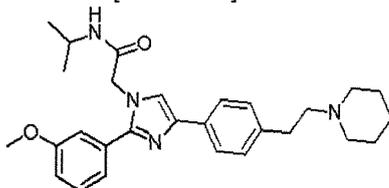
- 10 Una mezcla del compuesto (86 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A30, ácido 4-(2-morfolinoetil)fenilborónico (166 mg), Pd(PPh₃)₄ (54 mg), una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,24 mL) y una mezcla disolvente (2,5 ml; tolueno/MeOH = 5/3; v/v) se agitó a una temperatura externa de 100°C durante 17 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadieron adicionalmente ácido 4-(2-morfolinoetil)fenilborónico (83 mg) y Pd(PPh₃)₄ (27 mg) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 100°C durante 5 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, se diluyó con CHCl₃ y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y con posterioridad se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (forma OH neutra) (fase móvil: CHCl₃/MeOH = 97/3 - 90/10; v/v) y se lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (12 mg en forma de un sólido incoloro).

- 15 EM (ESI pos.) m/z: 477 ([M + H]⁺).
 20 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,13 (6 H, d, J = 6,0 Hz), 2,43 (3 H, s), 2,48-2,58 (4 H, m), 2,59-2,69 (2 H, m), 2,79-2,90 (2 H, m), 3,69 -3,77 (4 H, m), 3,83 (3 H, s), 4,13-4,23 (1 H, m), 4,60 (2 H, s), 5,32-5,41 (1 H, m), 6,92-7,16 (3 H, m), 7,21-7,30 (2 H, m), 7,31-7,41 (1 H, m), 7,59 -7,71 (2 H, m).

- 25 Partiendo de los compuestos obtenidos en el Ejemplo de Referencia P-A32, el Ejemplo de Referencia P-A33, el Ejemplo de Referencia P-A34, el Ejemplo de Referencia P-A35, el Ejemplo de Referencia P-A36, el Ejemplo de Referencia P-A43, el Ejemplo de Referencia P-A46 y el Ejemplo de Referencia PA65, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo A-36 para sintetizar los siguientes compuestos:

- 30 •Ejemplo A-37: 2-[2-(3-metoxifenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

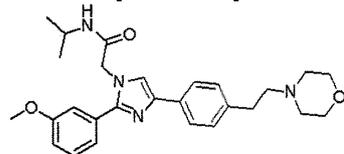
[Quim. 262]



- 35 EM (ESI pos.) m/z: 461 ([M + H]⁺).
 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,09 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,45 (1 H, s ancho), 1,53-1,67 (5 H, m), 2,39-2,53 (4 H, m), 2,52-2,62 (2 H, m), 2,73-2,90 (2 H, m), 3,71-3,89 (3 H, m), 4,4-4,20 (1 H, m), 4,66 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,95-7,02 (1 H, m), 7,7-7,20 (2 H, m), 7,18-7,29 (3H, m), 7,32-7,41 (1 H, m), 7,67-7,84 (2 H, m).

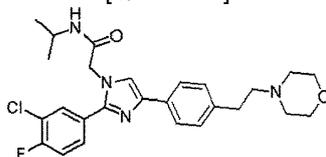
- 40 •Ejemplo A-38: 2-[2-(3-metoxifenil)-4-{4-[2-(morfolino-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 263]



- 45 EM (ESI pos.) m/z: 463 ([M + H]⁺).
 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,11 (6 H, s), 2,54 (4 H, s ancho), 2,58-2,67 (2 H, m), 2,75-2,90 (2 H, m), 3,70-3,79 (4 H, m), 3,85 (3 H, s), 4,06 - 4,20 (1 H, m), 4,67 (2 H, s), 5,40 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 - 7,03 (1 H, m), 7,09 - 7,19 (2 H, m), 7,22-7,29 (3 H, m), 7,32-7,42 (1 H, m), 7,71-7,87 (2H, m).

•Ejemplo A-39: 2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida
[Quim. 264]



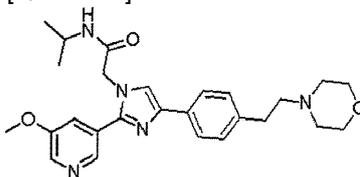
EM (ESI pos.) m/z: 485 ([M + H]⁺).

5 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,13 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,54 (4 H, s ancho), 2,59-2,68 (2 H, m), 2,76-2,89 (2 H, m), 3,67-3,81 (4 H, m), 4,9-4,22 (1 H, m), 4,62 (2 H, s), 5,37 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,14-7,34 (4 H, m), 7,40-7,51 (1 H, m), 7,63-7,84 (3 H, m).

•Ejemplo A-40: 2-[2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

10

[Quim. 265]



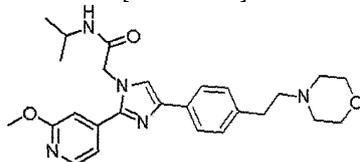
EM (ESI pos.) m/z: 464 ([M + H]⁺).

15 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,54 (4 H, s ancho), 2,58-2,66 (2 H, m), 2,78-2,90 (2 H, m), 3,71-3,78 (4 H, m), 3,91 (3 H, s), 4,8-4,20 (1 H, m), 4,66 (2 H, s), 5,39 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,21-7,29 (2 H, m), 7,32 (1 H, s), 7,47-7,52 (1 H, m), 7,74-7,80 (2 H, m), 8,36 -8,45 (2 H, m).

•Ejemplo A-41: 2-[2-(2-metoxipiridin-4-il)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

20

[Quim. 266]



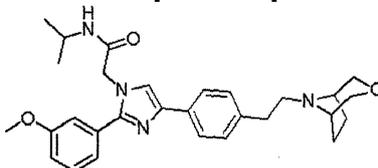
EM (ESI pos.) m/z: 464 ([M + H]⁺).

25 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,11 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,54 (4 H, s ancho), 2,59-2,65 (2 H, m), 2,80-2,89 (2 H, m), 3,71-3,78 (4 H, m), 3,98 (3 H, s), 4,10- 4,20 (1 H, m), 4,70 (2 H, s), 5,35 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,98 (1 H, s), 7,12-7,17 (1 H, m), 7,23-7,28 (2 H, m), 7,31 (1 H, s), 7,77 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 8,26 (1 H, d, J = 5,0 Hz).

•Ejemplo A-42: 2-[2-(3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

30

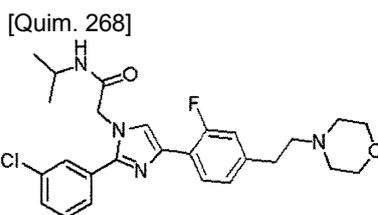
[Quim. 267]



EM (ESI pos.) m/z: 489 ([M + H]⁺).

35 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,11 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,84-1,97 (4 H, m), 2,51-2,59 (2 H, m), 2,79-2,85 (2 H, m), 3,11 (2 H, s ancho), 3,53 (2 H, d, J = 9,1 Hz), 3,75 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 3,86 (3 H, s), 4,10- 4,20 (1 H, m), 4,68 (2 H, s), 5,36-5,43 (1 H, m), 6,97-7,04 (1 H, m), 7,13 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,16-7,20 (1 H, m), 7,23 - 7,30 (3 H, m), 7,38 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 7,79 (2 H, d, J = 7,8 Hz).

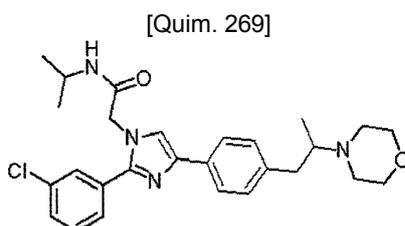
40 •Ejemplo A-43: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{2-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



EM (ESI pos.) m/z: 485 ([M + H]⁺).

5 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,12 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,53 (4 H, s ancho), 2,60- 2,65 (2 H, m), 2,80-2,85 (2 H, m), 3,74 (4 H, t, J = 4,5 Hz), 4,10- 4,19 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,42 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,99 (1 H, dd, J = 12,2, 1,4 Hz), 7,07 (1 H, dd, J = 8,1, 1,4 Hz), 7,38-7,50 (4 H, m), 7,66-7,69 (1 H, m), 8,15 (1 H, t, J = 8,1 Hz).

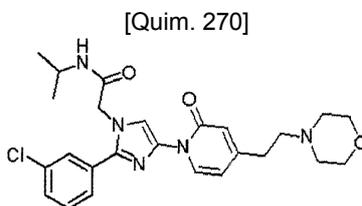
10 •Ejemplo A-44: 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



EM (ESI pos.) m/z: 481 ([M + H]⁺).

15 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 0,98 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,12 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,42-2,48 (1 H, m), 2,59-2,65 (4 H, m), 2,76-2,83 (1 H, m), 2,99-3,05 (1 H, m), 3,71-3,77 (4 H, m), 4,10- 4,20 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,38 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,22 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (1 H, s), 7,38-7,47 (3 H, m), 7,67 (1 H, t, J = 1,7 Hz), 7,75-7,79 (2 H, m).

20 •Ejemplo A-45: Síntesis de 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

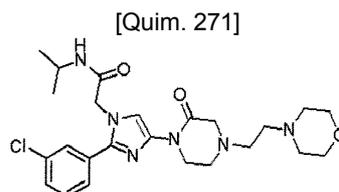


25 Una mezcla en DMF (8,0 mL) del compuesto (481 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A36, el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A69, yoduro de cobre (52 mg), fosfato tripotásico (516 mg) y 4,7 dimetoxi-1,10-fenantrolina (98 mg) se agitó a una temperatura externa de 100°C durante 2 días. Después de dejar enfriar la mezcla, se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (fase móvil: TFA al 0,1% MeCN/H₂O = 10/90 - 90/10; v/v). Las fracciones se neutralizaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajeron con CHCl₃ y se filtraron con el Separador de Fases. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (155 mg en forma de un sólido incoloro).

EM (ESI pos.) m/z: 484 ([M + H]⁺).

30 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,13 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,32-2,90 (8 H, m), 3,73 (4 H, s ancho), 4,05-4,22 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 5,49 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 6,25 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 6,49 (1 H, s), 7,36-7,51 (3 H, m), 7,66 (1 H, t, J = 1,7 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,54 (1 H, d, J = 7,0 Hz).

35 •Ejemplo A-46: Síntesis de 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]-2-oxopiperazin-1-il]-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



40 Una mezcla del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A37, hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (52 mg), iPr₂NEt (0,14 mL) y MeCN (2,0 mL) se agitó durante la noche a una temperatura externa

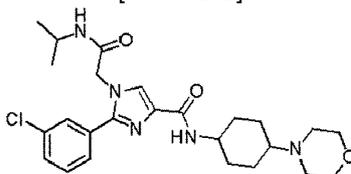
de 100°C. Después de dejar enfriar la mezcla, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil 10 g; fase móvil: CHCl₃/MeOH = 98/2- 90/10; v/v); y después de lavar con una mezcla disolvente (EtOAc/n-hexano = 1/6; v/v), los sólidos se recuperaron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (25 mg en forma de un sólido incoloro).

EM (ESI pos.) m/z: 489 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,13 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,52 (4 H, s ancho), 2,55-2,60 (2 H, m), 2,63-2,68 (2 H, m), 2,87-2,92 (2 H, m), 3,40 (2 H, s), 3,69-3,77 (4 H, m), 4,7-4,18 (3 H, m), 4,61 (2 H, s), 5,37-5,43 (1 H, m), 7,37-7,43 (3 H, m), 7,59-7,63 (1 H, m), 7,69 (1 H, s).

•Ejemplo A-47: Síntesis de 2-(3-clorofenil)-N-[4-(morfolin-4-il)ciclohexil]-1-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-1H-imidazol-4-carboxamida

[Quim. 272]



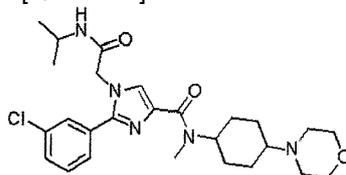
Partiendo del compuesto (61 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A39, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo A-28 para proporcionar el compuesto del título (45 mg en forma de un sólido incoloro).

EM (ESI pos.) m/z: 488 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,14 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,23-1,61 (3 H, m), 1,64-1,77 (4 H, m), 1,85-2,03 (2 H, m), 2,12-2,21 (1 H, m), 2,47 - 2,61 (4 H, m), 3,73 (4 H, s ancho), 4,09 - 4,22 (2 H, m), 4,56 - 4,62 (2 H, m), 5,27 - 5,35 (1 H, m), 7,39-7,50 (3 H, m), 7,59-7,66 (2 H, m).

•Ejemplo A-48: Síntesis de 2-(3-clorofenil)-N-metil-N-[4-(morfolin-4-il)ciclohexil]-1-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-1H-imidazol-4-carboxamida

[Quim. 273]



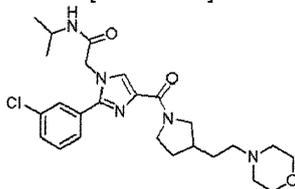
Partiendo del compuesto (105 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A40, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo A-28 para proporcionar el compuesto del título (56 mg en forma de un sólido incoloro).

EM (ESI pos.) m/z: 502 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,14 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,36-1,69 (6 H, m), 1,84-2,19 (4 H, m), 2,45 (.. 2 H, s ancho), 2,57 (2 H, s ancho), 2,93 - 3,05 (1 H, m), 3,36 (1 H, s ancho), 3,67 - 3,79 (4 H, m), 4,08 - 4,18 (1 H, m), 4,63 (2 H, d, J = 12,0 Hz), 7,37-7,49 (3 H, m), 7,58-7,66 (2 H, m).

•Ejemplo A-49: Síntesis de 2-[2-(3-clorofenil)-4-({3-[2-(morfolin-4-il)etil]pirrolidin-1-il}carbonil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 274]



Partiendo del compuesto (98 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A41, el mismo procedimiento que en el Ejemplo A-01 se aplicó para proporcionar el compuesto del título (50 mg en forma de un producto amorfo incoloro).

EM (ESI pos.) m/z: 488 ([M + H]⁺).

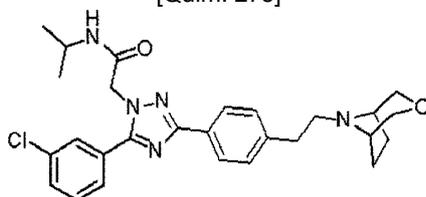
RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,13 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,50-1,72 (5 H, m), 2,04-2,30 (2 H, m), 2,35-2,52 (4 H, m), 3,19-3,63 (1 H, m), 3,66-3,84 (5 H, m), 3,86-4,00 (1 H, m), 4,8-4,17 (1 H, m), 4,30-4,46 (1 H, m), 4,63 (2 H, s), 5,65-5,78 (1 H, m), 7,37-7,50 (3 H, m), 7,64 (1 H, s), 7,71 (1 H, s).

Partiendo del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia P-B02, junto con el compuesto obtenido en el

Ejemplo de Referencia P-A43, ácido 4-(2-morfolinoetil)fenilborónico, y éster de pinacol de ácido 4-(4-metil-1-piperazinilmetil)bencenoborónico, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo A-36 para sintetizar los siguientes compuestos:

- 5 •Ejemplo B-01: 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

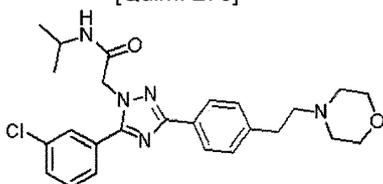
[Quim. 275]



- 10 EM (ESI pos.) m/z: 494 ([M + H]⁺).
 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,17 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,85-1,97 (4 H, m), 2,54-2,60 (2 H, m), 2,83-2,88 (2 H, m), 3,11 (2 H, s ancho), 3,54 (2 H, d, J = 9,1 Hz), 3,75 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 4,11 - 4,18 (1 H, m), 4,85 (2 H, s), 6,15 - 6,20 (1 H, m), 7,34 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,46-7,50 (1 H, m), 7,51-7,55 (1 H, m), 7,55-7,58 (1 H, m), 7,78-7,80 (1 H, m), 8,09 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

- 15 •Ejemplo B-02: 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

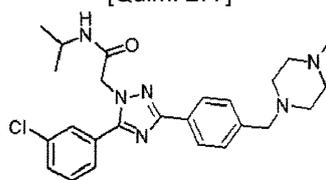
[Quim. 276]



- 20 EM (ESI pos.) m/z: 468 ([M + H]⁺).
 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,16 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,52-2,57 (4 H, m), 2,62-2,68 (2 H, m), 2,85-2,90 (2 H, m), 3,75 (4 H, t, J = 4,5 Hz), 4,11-4,17 (1 H, m), 4,85 (2 H, s), 6,14-6,19 (1 H, m), 7,31-7,34 (2 H, m), 7,46-7,50 (1 H, m), 7,51-7,53 (1 H, m), 7,54-7,57 (1 H, m), 7,77-7,79 (1 H, m), 8,08 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

- 25 •Ejemplo B-03: 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

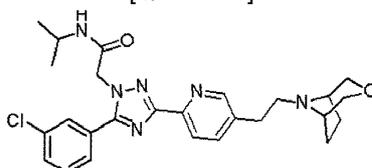
[Quim. 277]



- 30 EM (ESI pos.) m/z: 467 ([M + H]⁺).
 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 1,08 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,15 (3 H, s), 3,50 (2 H, s), 3,81-3,88 (1 H, m), 4,93 (2 H, s), 7,40 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,58-7,62 (1 H, m), 7,63-7,66 (1 H, m), 7,76-7,79 (1 H, m), 7,83-7,85 (1 H, m), 7,98 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 7,4 Hz).

- 35 •Ejemplo B-04: Síntesis de 2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 278]



- 40 Una mezcla del compuesto (99 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A62, el compuesto (70 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-B04, Pd(PPh₃)₄ (23 mg) y DMF (3,0 mL) se agitó a una temperatura externa de 95°C

durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió nuevamente Pd(PPh₃)₄ más (23 mg) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 95°C durante 4 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió nuevamente Pd(PPh₃)₄ (23 mg) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 95°C durante 2 días. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadieron agua y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la extracción se llevó a cabo con CHCl₃. La capa orgánica se filtró con un Separador de Fases y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil 50 g; fase móvil: CHCl₃/MeOH = 98/2- 85/15; v/v). El producto purificado se lavó con Et₂O para proporcionar el compuesto del título (27 mg en forma de un sólido incoloro).

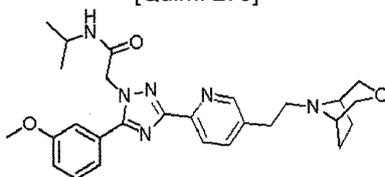
EM (ESI pos.) m/z: 495 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,16 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,86-1,94 (4 H, m), 2,55-2,60 (2 H, m), 2,82-2,87 (2 H, m), 3,08 (2 H, s ancho), 3,53 (2 H, d, J = 9,1 Hz), 3,72 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 4,11 - 4,18 (1 H, m), 4,92 (2 H, s), 5,96 - 6,02 (1 H, m), 7,46 - 7,51 (1 H, m), 7,52- 7,55 (1 H, m), 7,62- 7,66 (1 H, m), 7,70 - 7,74 (1 H, m), 7,86 - 7,89 (1 H, m), 8,15 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,66 (1 H, d, J = 1,7 Hz).

Partiendo de los compuestos obtenidos en el Ejemplo de Referencia P-A60, el Ejemplo de Referencia P-A62, el Ejemplo de Referencia P-B02, el Ejemplo de Referencia P-B03, el Ejemplo de Referencia P-B04, el Ejemplo de Referencia P-B05, el Ejemplo de Referencia P-B07 y el Ejemplo de Referencia P-B08, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo B-04 para sintetizar los siguientes compuestos.

•Ejemplo B-05: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 279]

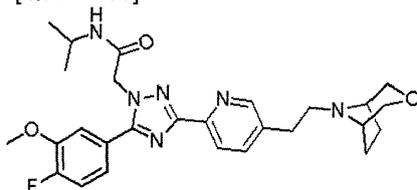


EM (ESI pos.) m/z: 491 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,14 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,91 (4 H, s ancho), 2,49-2,61 (2 H, m), 2,84 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,08 (2 H, s ancho), 3,52 (2 H, d, J = 10,7 Hz), 3,71 (2 H, d, J = 9,9 Hz), 3,88 (3 H, s), 4,07 - 4,19 (1 H, m), 4,93 (2 H, s), 6,03 (1 H, d, J = 9,5 Hz), 7,02-7,12 (1 H, m), 7,28-7,35 (2 H, m), 7,39-7,49 (1 H, m), 7,71 (1 H, d, J = 9,9 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,66 (1 H, s).

•Ejemplo B-06: 2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 280]

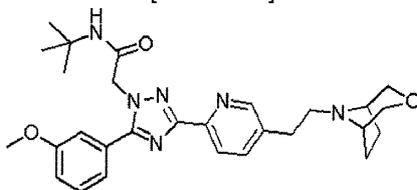


EM (ESI pos.) m/z: 509 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,16 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 1,83-1,97 (4 H, m), 2,51-2,61 (2 H, m), 2,81-2,88 (2 H, m), 3,08 (2 H, s ancho), 3,53 (2 H, d, J = 9,9 Hz), 3,71 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 3,98 (3 H, s), 4,9-4,18 (1 H, m), 4,91 (2 H, s), 6,2-6,12 (1 H, m), 7,23 (1 H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 7,29-7,33 (1 H, m), 7,48 (1 H, dd, J = 7,8, 2,1 Hz), 7,69-7,75 (1 H, m), 8,15 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,66 (1 H, d, J = 2,1 Hz).

•Ejemplo B-07: N-terc-butil-2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida

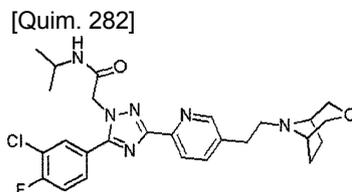
[Quim. 281]



EM (ESI pos.) m/z: 505 ([M + H]⁺).

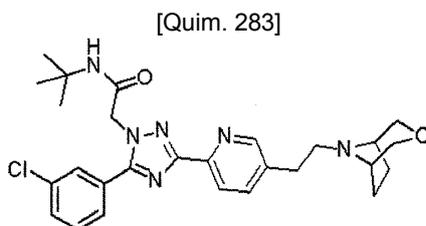
RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,34 (9 H, s), 1,90 (4 H, s ancho), 2,56 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,84 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,07 (2 H, s ancho), 3,52 (2 H, d, J = 9,1 Hz), 3,71 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 3,88 (3 H, s), 4,87 (2 H, s), 6,05 (1 H, s), 7,08 (1 H, dd, J = 8,3, 2,5 Hz), 7,28-7,34 (2 H, m), 7,44 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,70 (1 H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,65 (1 H, d, J = 2,1 Hz).

5 •Ejemplo B-08: 2-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



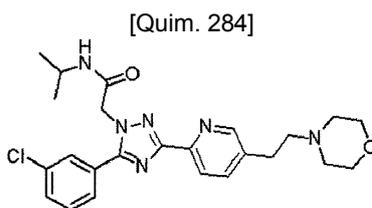
10 EM (ESI pos.) m/z: 513 ($[M + H]^+$).
 RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,16 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,90 (4 H, s), 2,56 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,84 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 3,07 (2 H, s ancho), 3,52 (2 H, dd, J = 10,5, 1,9 Hz), 3,70 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 4,05 - 4,18 (1 H, m), 4,89 (2 H, s), 6,03 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,31 (1 H, t, J = 8,5 Hz), 7,64-7,74 (2 H, m), 7,98 (1 H, dd, J = 7,0, 2,1 Hz), 8,13 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,65 (1 H, d, J = 1,7 Hz).

15 •Ejemplo B-09: N-terc-butil-2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida



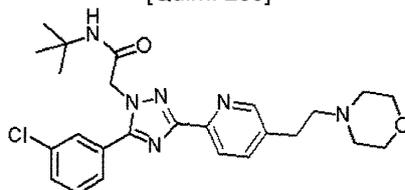
20 EM (ESI pos.) m/z: 509 ($[M + H]^+$).
 RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,35 (9 H, s), 1,91 (4 H, s ancho), 2,57 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,84 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 3,08 (2 H, s ancho), 3,53 (2 H, d, J = 10,7 Hz), 3,71 (2 H, d, J = 9,9 Hz), 4,86 (2 H, s), 6,00 (1 H, s ancho), 7,40-7,58 (2 H, m), 7,60-7,76 (2 H, m), 7,86 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,65 (1 H, s).

25 •Ejemplo B-10: 2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



30 EM (ESI pos.) m/z: 469 ($[M + H]^+$).
 RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,16 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,95 (2 H, s ancho), 3,20- 3,29 (2 H, m), 3,35-3,46 (2 H, m), 3,56 (2 H, s ancho), 3,93 - 4,18 (3 H, m), 4,26 (2 H, s ancho), 4,92 (2 H, s), 6,07 (1 H, d, J = 7,0 Hz), 7,45 - 7,58 (2 H, m), 7,65 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,77-7,90 (2 H, m), 8,21 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,64 (1 H, s).

35 •Ejemplo B-11: N-terc-butil-2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida

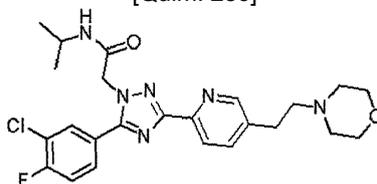


40 EM (ESI pos.) m/z: 483 ($[M + H]^+$).
 RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm); 1,33 (9 H, s), 2,52 (4 H, s ancho), 2,58-2,69 (2 H, m), 2,81-2,90 (2 H, m), 3,72 (4

H, t, J = 4,7 Hz), 4,84 (2 H, s), 5,97 (1 H, s), 7,44-7,53 (2 H, m), 7,59-7,70 (2 H, m), 7,84 (1 H, t, J = 1,9 Hz), 8,13 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,61 (1 H, d, J = 2,1 Hz).

- 5 •Ejemplo B-12: 2-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 286]

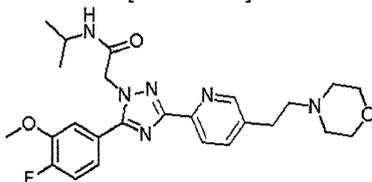


EM (ESI pos.) m/z: 487 ([M + H]⁺).

- 10 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,16 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,53 (4 H, s ancho), 2,65 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,87 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 3,73 (4 H, t, J = 4,3 Hz), 4,07-4,17 (1 H, m), 4,89 (2 H, s), 6,01 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (1 H, t, J = 8,7 Hz), 7,64-7,73 (2 H, m), 7,98 (1 H, dd, J = 6,8, 2,3 Hz), 8,13 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,63 (1 H, d, J = 1,7 Hz).

- 15 •Ejemplo B-13: 2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 287]

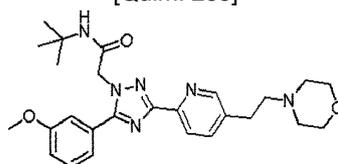


EM (ESI pos.) m/z: 483 ([M + H]⁺).

- 20 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,15 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,53 (4 H, s ancho), 2,65 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,88 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 3,74 (4 H, t, J = 4,5 Hz), 3,97 (3 H, s), 4,12 (1 H, dq, J = 13,5, 6,6 Hz), 4,91 (2 H, s), 6,1-6,13 (1 H, m), 7,23 (1 H, dd, J = 10,5, 8,5 Hz), 7,28-7,35 (1 H, m), 7,47 (1 H, dd, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,69 (1 H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 8,15 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,63 (1 H, d, J = 2,1 Hz).

- 25 •Ejemplo B-14: N-terc-butil-2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida

[Quim. 288]

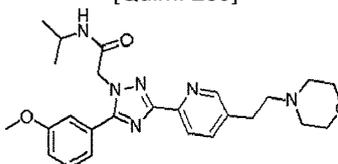


EM (ESI pos.) m/z: 479 ([M + H]⁺).

- 30 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,34 (9 H, s), 2,54 (4 H, s ancho), 2,61-2,69 (2 H, m), 2,84-2,90 (2 H, m), 3,74 (4 H, t, J = 4,7 Hz), 3,87 (3 H, s), 4,87 (2 H, s), 6,04 (1 H, s), 7,08 (1 H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,28-7,35 (2 H, m), 7,40-7,47 (1 H, m), 7,68 (1 H, dd, J = 8,1, 2,3 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,63 (1 H, d, J = 2,1 Hz).

- 35 •Ejemplo B-15: Síntesis de 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 289]



- 40 Una mezcla del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-B04, hexametildiestañó (370 mg), Pd(PPh₃)₄ (33 mg) y tolueno (3,0 mL) se agitó a una temperatura externa de 100°C durante 3 días. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió agua y la extracción se realizó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con Salmuera y se secó sobre Na₂SO₄; con posterioridad, el desecante se separó mediante filtración y el disolvente se separó mediante

destilación a presión reducida.

Una mezcla del residuo resultante, el compuesto (95 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-A59, Pd(PPh₃)₄ (80 mg) y DMF (2,5 mL) se agitó a una temperatura externa de 95°C durante 2 días. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadieron agua y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la extracción se realizó con CHCl₃. La capa orgánica se lavó con Salmuera y se filtró con un Separador de Fases; con posterioridad, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP HP-Sil; fase móvil: CHCl₃/MeOH = 98/2- 85/15; v/v). El producto purificado se lavó con una mezcla disolvente (EtOAc/n-hexano = 1/4; v/v) para proporcionar el compuesto del título (68 mg en forma de un sólido incoloro).

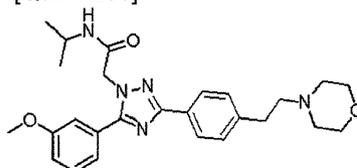
EM (ESI pos.) m/z: 465 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,14 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,53 (4 H, s ancho), 2,60- 2,70 (2 H, m), 2,82-2,91 (2 H, m), 3,74 (4 H, t, J = 4,5 Hz), 3,87 (3 H, s), 4,7-4,19 (1 H, m), 4,93 (2 H, s), 6,04 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,04-7,11 (1 H, m), 7,27-7,35 (2 H, m), 7,44 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,68 (1 H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,63 (1 H, d, J = 1,7 Hz).

Partiendo del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia P-B04, junto con 4-(4-bromofenil)morfolina, el Ejemplo de Referencia P-A42, el Ejemplo de Referencia P-A45, el Ejemplo de Referencia P-A49 y el Ejemplo de Referencia P-A64, se aplicó el mismo procedimiento como en el Ejemplo B-15 para sintetizar los siguientes compuestos.

•Ejemplo B-16: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 290]

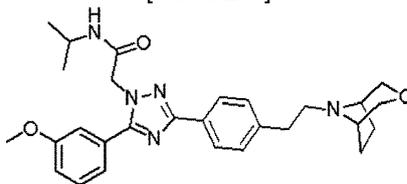


EM (ESI pos.) m/z: 464 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.10- 1.18 (6 H, m), 2,55 (4 H, s ancho), 2,62-2,68 (2 H, m), 2,83-2,91 (2 H, m), 3,75 (4 H, t, J = 4,5 Hz), 3,81-3,90 (3 H, m), 4,7-4,18 (1 H, m), 4,76 (2 H, s), 6,19 (1 H, d, J = 7,0 Hz), 7,00-7,10 (1 H, m), 7,14-7,25 (2 H, m), 7,32 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,42-7,47 (1 H, m), 8,06 (1 H, s), 8,10 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

•Ejemplo B-17: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 291]

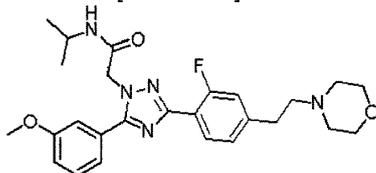


EM (ESI pos.) m/z: 490 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,17 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 1,83-1,98 (4 H, m), 2,54-2,61 (2 H, m), 2,82-2,89 (2 H, m), 3,08-3,15 (2 H, m), 3,52-3,57 (2 H, m), 3,72-3,78 (2 H, m), 3,88 (3 H, s), 4,11-4,18 (1 H, m), 4,87 (2 H, s), 6,17 - 6,23 (1 H, m), 7,06 - 7,11 (1 H, m), 7,22- 7,26 (2 H, m), 7,31 - 7,36 (2 H, m), 7,42- 7,46 (1 H, m), 8,08 - 8,13 (2 H, m).

•Ejemplo B-18: 2-[3-{2-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 292]

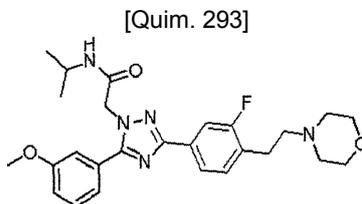


EM (ESI pos.) m/z: 482 ([M + H]⁺).

RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.10- 1.21 (6 H, m), 2,53 (4 H, s ancho), 2,60- 2,70 (2 H, m), 2,80-2,92 (2 H, m),

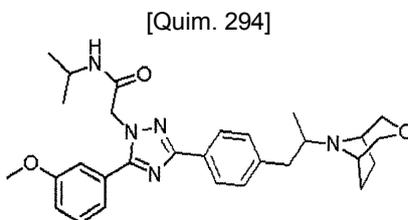
3,74 (4 H, t, J = 4,7 Hz), 3,81-3,91 (3 H, m), 4,4-4,18 (1 H, m), 4,90 (2 H, s), 6,54 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,01-7,25 (4 H, m), 7,34-7,48 (2 H, m), 7,97-8,11 (1 H, m).

5 •Ejemplo B-19: 2-[3-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



10 EM (ESI pos.) m/z: 482 ([M + H]⁺).
 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,10- 1,20 (6 H, m), 2,55 (4 H, s ancho), 2,60- 2,68 (2 H, m), 2,84-2,94 (2 H, m), 3,74 (2 H, t, J = 4,5 Hz), 3,82-3,90 (5 H, m), 4,14 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 4,86 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 6,12 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,00-7,11 (1 H, m), 7,17-7,21 (1 H, m), 7,32 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,43 (1 H, q, J = 8,1 Hz), 7,75 - 7,93 (2 H, m), 8,06 (1 H, s).

15 •Ejemplo B-20: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida



20 EM (ESI pos.) m/z: 504 ([M + H]⁺).
 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,17 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,42-2,51 (2 H, m), 2,55-2,62 (2 H, m), 3,04 (2 H, dd, J = 12,6, 2,3 Hz), 3,36 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 3,47 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 3,57 (2 H, dd, J = 8,1, 2,3 Hz), 3,68-3,83 (3 H, m), 3,88 (3 H, s), 4,06 - 4,21 (2 H, m), 4,87 (2 H, s), 6,20 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,00 - 7,12 (2 H, m), 7,19 - 7,26 (3 H, m), 7,39-7,49 (1 H, m), 8,09 (2 H, d, J = 8,3 Hz).

25 Partiendo del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia P-B09, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo A-01 para sintetizar los siguientes compuestos:

- 30
- Ejemplo B-21: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo B-22: 2-[3-{4-[2-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo B-23: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

35

 - Ejemplo B-24: 2-[3-{4-[2-(4-cianopiperidin-1-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo B-25: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(3-metoxipiperidin-1-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo B-26: 2-[3-{4-[2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

40

 - Ejemplo B-27: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(octahidroisoquinolin-2(1H)-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo B-28: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(tiomorfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

45

 - Ejemplo B-29: 2-[3-{4-[2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo B-30: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(3-metilmorfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo B-31: 2-[3-{4-[2-(3-etilmorfolin-4-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

50

 - Ejemplo B-32: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

- Ejemplo B-33: 2-[3-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- Ejemplo B-34: 1-[2-(4-{5-(3-metoxifenil)-1-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}fenil)etil]piperidino-4-carboxamida;
- 5 • Ejemplo B-35: 2-[3-(4-[2-[4-(acetilamino)piperidin-1-il]etil]fenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- Ejemplo B-36: 2-[3-(4-[2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)etil]fenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- 10 • Ejemplo B-37: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(7-oxa-2-aza-espiro[3,5]non-2-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- Ejemplo B-38: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-(4-{2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(propan-2-il)acetamida;
- Ejemplo B-39: 2-[3-(4-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]fenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- 15 • Ejemplo B-40: 2-[3-(4-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]fenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- Ejemplo B-41: 2-[3-(4-[2-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- 20 • Ejemplo B-42: 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida.

Las Tablas 1-1 a 1-4 muestran los resultados de las mediciones del tiempo de retención (en adelante RT) y EM en LCMS realizadas en los Ejemplos B-21-B-42.

25 [Tabla 1-1]

Tabla 1-1

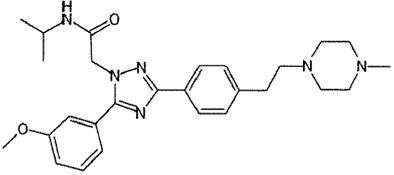
Ejemplo	Estructura	Condiciones para la medición de CL-EM	RT (min)	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
B-21		2 - 1	0,47	448
B-22		2 - 1	0,48	460
B-23		2 - 1	0,54	476
B-24		2 - 1	0,47	487

Ejemplo	Estructura	Condiciones para la medición de CL-EM	RT (min)	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
B-25		2 - 1	0,49	492
B-26		2 - 2	0,60	505

[Tabla 1-2]

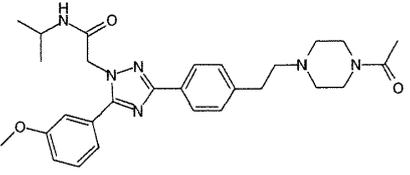
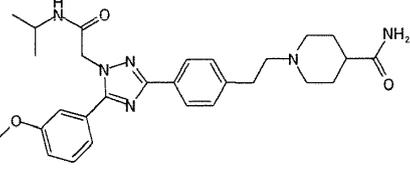
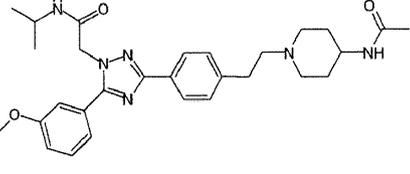
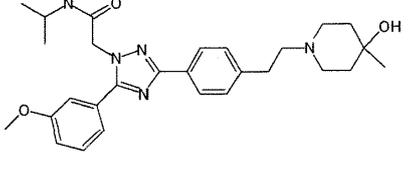
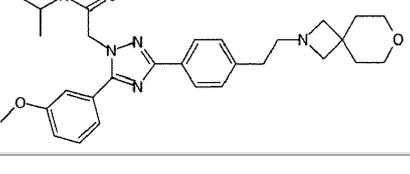
Tabla 1-2

Ejemplo	Estructura	Condiciones para la medición de CL-EM	RT (min)	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
B-27		2 - 1	0,63	516
B-28		2 - 1	0,48	480
B-29		2 - 1	0,51	492
B-30		2 - 1	0,46	478
B-31		2 - 1	0,50	492

Ejemplo	Estructura	Condiciones para la medición de CL-EM	RT (min)	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
B-32		2 - 1	0,30	477

[Tabla 1-3]

Tabla 1-3

Ejemplo	Estructura	Condiciones para la medición de CL-EM	RT (min)	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
B-33		2 - 1	0,42	505
B-34		2 - 1	0,42	505
B-35		2 - 1	0,43	519
B-36		2 - 1	0,46	492
B-37		2 - 1	0,48	504

Ejemplo	Estructura	Condiciones para la medición de CL-EM	RT (min)	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
B-38		2 - 1	0,56	530

[Tabla 1-4]

5

Tabla 1-4

Ejemplo	Estructura	Condiciones para la medición de CL-EM	RT (min)	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
B-39		2 - 1	0,49	480
B-40		2 - 1	0,51	498
B-41		2 - 1	0,49	492
B-42		2-1	0,43	476

Partiendo de los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia P-C10, P-C19, P-C28, P-C35, P-C42, P-C48, P-C55, P-C61, P-C69, P-C74, P-C80 y P-C85, el mismo procedimiento que en el Ejemplo A-01 se aplicó a sintetizar los siguientes compuestos de los Ejemplos C-01 a C-22:

- 10
- Ejemplo C-01: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-pirazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-02: 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-03: 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-04: 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil}-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- 15
- Ejemplo C-05: 2-[1-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-pirazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-06: 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-pirazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-07: 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-pirazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-08: 2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

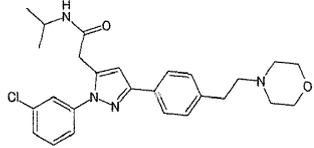
- 5
- Ejemplos C-09: 2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-10: 2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-11: 2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-12: 2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-13: 2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-14: 2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-15: 2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-16: 2-[5-(3-clorofenil)-2-{3-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-17: 2-[5-(3-clorofenil)-2-{3-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-18: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-19: 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplos C-20: 2-[5-(3-clorofenil)-4-metil-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-21: 2-[1-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo C-22: 2-[1-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida

Las Tablas 2-1 a 2-4 muestran los resultados de las mediciones de RMN H^1 y EM de los Ejemplos C-01 a C-22,

25 [Tabla 2-1]

Tabla 2-1

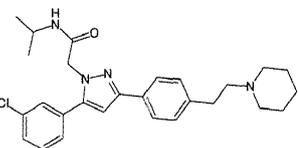
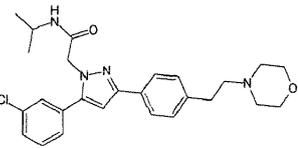
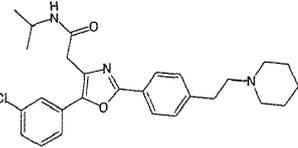
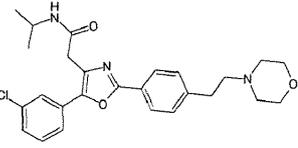
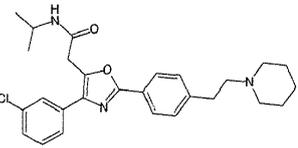
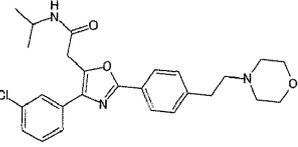
Ejemplo	Estructura	RMN H^1	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] $^+$)
C-01		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,10 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,43-1,50 (2 H, m), 1,59-1,68 (4 H, m), 2,42-2,53 (4 H, m), 2,54-2,63 (2 H, m), 2,80 - 2,91 (2 H, m), 3,74 (2 H, s), 3,97 - 4,15 (1 H, m), 6,36 (1 H, s ancho), 7,27 - 7,38 (5 H, m), 7,42 (1 H, s), 7,55-7,63 (2 H, m), 7,99 (1 H, s)	465
C-02		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,04 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,42-1,72 (7 H, m), 2,38-2,69 (5 H, m), 2,81-2,93 (2 H, m), 3,59 (2 H, s), 4,01-4,11 (1 H, m), 5,35 (1 H, s ancho), 7,29-7,33 (2 H, m), 7,33-7,40 (2 H, m), 7,49-7,56 (1 H, m), 7,63-7,69 (2 H, m), 7,71-7,75 (1 H, m), 7,96 (1 H, s)	465
C-03		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,04 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 2,46-2,58 (4 H, m), 2,59-2,66 (2 H, m), 2,80-2,90 (2 H, m), 3,59 (2 H, s), 3,71-3,80 (4 H, m), 3,98-4,15 (1 H, m), 5,36 (1 H, m, J = 6,9 Hz), 7,29-7,33 (2 H, m), 7,33-7,40 (2 H, m), 7,50-7,57 (1 H, m), 7,63-7,69 (2 H, m), 7,73 (1 H, s), 7,97 (1 H, s)	467
C-04		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,07 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 3,07-3,22 (4 H, m), 3,27-3,41 (4 H, m), 3,57 (2 H, s), 3,98-4,16 (1 H, m), 4,69 (4H, s), 5,20-5,44 (1 H, m), 7,38 (4 H, d, J = 6,9 Hz), 7,54 (1 H, s), 7,62-7,83 (3 H, m), 8,02 (1 H, s)	479
C-05		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,10 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 2,54 (4 H, s ancho), 2,60- 2,65 (2 H, m), 2,80-2,88 (2 H, m), 3,64 (2 H, s), 3,75 (4 H, s ancho), 4,00 - 4,13 (1 H, m), 5,33 (1 H, d, J = 5,0 Hz), 6,69 (1 H, s), 7,23 - 7,29	467

Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
		(2 H, m), 7,34-7,45 (3 H, m), 7,56 (1 H, s), 7,76-7,81 (2 H, m)	

[Tabla 2-2]

5

Tabla 2-2

Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
C-06		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,12 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,34-1,74 (6 H, m), 2,50 (4 H, s ancho), 2,61 (2 H, s ancho), 2,87 (2 H, s ancho), 3,92- 4,23 (1 H, m), 4,75 (2 H, s), 6,20 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 6,67 (1 H, s), 7,21 - 7,32 (3 H, m), 7,37-7,45 (3 H, m), 7,69-7,79 (2 H, m)	465
C-07		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,13 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,55 (4 H, s ancho), 2,64 (2 H, s ancho), 2,78 - 2,94 (2 H, m), 3,76 (4 H, s ancho), 4,03 - 4,14 (1 H, m), 4,76 (2 H, s), 6,19 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 6,67 (1 H, s), 7,26-7,33 (3 H, m), 7,37-7,46 (3 H, m), 7,72-7,81 (2H, m)	467
C-08		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,15 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,43-1,51 (2 H, m), 1,53-1,69 (6 H, m), 2,44-2,54 (3 H, m), 2,56-2,67 (2 H, m), 2,82- 2,96 (2 H, m), 3,70 (2 H, s), 3,99 - 4,16 (1 H, m), 6,56 (1 H, s ancho), 7,31 - 7,37 (3 H, m), 7,38-7,43 (1 H, m), 7,61 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,68-7,75 (1 H, m), 7,96-8,03 (2 H, m)	466
C-09		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,15 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 2,48-2,57 (4 H, m), 2,60-2,68 (2 H, m), 2,84-2,91 (2 H, m), 3,70 (2 H, s), 3,72-3,78 (4 H, m), 4,10 (1 H, dd, J = 14,0, 6,6 Hz), 6,53 (1 H, s ancho), 7,32-7,37 (3 H, m), 7,38-7,44 (1 H, m), 7,58-7,65 (1 H, m), 7,69-7,75 (1 H, m), 7,96-8,04 (2 H, m)	468
C-10		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,11 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,42-1,52 (2 H, m), 1,54-1,71 (4 H, m), 2,45-2,66 (6 H, m), 2,85-2,94 (2 H, m), 3,85 (2 H, s), 4,12 (1 H, m, J = 7,8, 6,6, 6,6 Hz), 5,45 (1 H, m, J = 7,3 Hz), 7,30-7,36 (3 H, m), 7,36-7,41 (1 H, m), 7,59-7,64 (1 H, m), 7,81 (1 H, t, J = 1,8 Hz), 7,96-8,02 (2 H, m)	466
C-11		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,12 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 2,48-2,58 (4 H, m), 2,60-2,67 (2 H, m), 2,83-2,91 (2 H, m), 3,71-3,77 (4 H, m), 3,85 (2 H, s), 4,5-4,18 (1 H, m), 5,45 (1 H, m, J = 7,8 Hz), 7,30-7,36 (3 H, m), 7,36-7,41 (1 H, m), 7,58-7,65 (1 H, m), 7,81 (1 H, m, J = 1,6, 1,6 Hz), 7,98-8,03 (2 H, m)	468

[Tabla 2-3]

Tabla 2-3

Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
C-12		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,12 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 2,70 (4 H, s ancho), 3,37 (4 H, s ancho), 3,85 (2 H, s), 4,07 - 4,16 (1 H, m), 4,73 (4 H, s), 5,38-5,48 (1 H, m), 7,27-7,41 (4 H, m), 7,59-7,64 (1 H, m), 7,79-7,83 (1 H, m), 7,98-8,03 (2 H, m)	480
C-13		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,17 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,44-1,51 (2 H, m), 1,61-1,70 (4 H, m), 2,40-2,55 (4 H, m), 2,57-2,66 (2 H, m), 2,82- 2,94 (2 H, m), 3,70 (2 H, s), 4,02- 4,16 (1 H, m), 6,86 (1 H, s ancho), 7,29 - 7,34 (2 H, m), 7,35-7,45 (3 H, m), 7,48-7,53 (1 H, m), 7,81-7,87 (2 H, m)	482
C-14		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,17 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 2,47-2,58 (4 H, m), 2,60-2,69 (2 H, m), 2,81-2,92 (2 H, m), 3,70 (2 H, s), 3,73-3,77 (4 H, m), 4,3-4,15 (1 H, m), 6,83 (1 H, s ancho), 7,30-7,34 (2 H, m), 7,35-7,41 (2 H, m), 7,42-7,46 (1 H, m), 7,49-7,53 (1 H, m), 7,83-7,88 (2 H, m)	484
C-15		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,17 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 2,70 (4 H, s ancho), 3,40 (4 H, s), 3,70 (2 H, s), 4,03 - 4,13 (1 H, m), 4,74 (4 H, s), 6,81 (1 H, s ancho), 7,29 (2 H, s), 7,35-7,46 (3 H, m), 7,51 (1 H, t, J = 1,6 Hz), 7,82-7,87 (2 H, m)	496
C-16		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,18 (6 H, d, J = 6,4 Hz), 1,44-1,52 (2 H, m), 1,60-1,68 (4 H, m), 2,42-2,55 (4 H, m), 2,57-2,67 (2 H, m), 2,83 - 2,96 (2 H, m), 3,71 (2 H, s), 4,01 - 4,14 (1 H, m), 6,85 (1 H, s ancho), 7,29 - 7,33 (1 H, m), 7,35-7,42 (3 H, m), 7,42-7,47 (1 H, m), 7,50-7,54 (1 H, m), 7,73-7,77 (1 H, m), 7,79 (1 H, s)	482
C-17		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,18 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 2,49-2,59 (4 H, m), 2,62-2,71 (2 H, m), 2,85-2,94 (2 H, m), 3,71 (2 H, s), 3,73-3,78 (4 H, m), 3,98-4,19 (1 H, m), 6,80 (1 H, s ancho), 7,32 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,35-7,42 (3 H, m), 7,43-7,46 (1 H, m), 7,50-7,54 (1 H, m), 7,75-7,78 (1 H, m), 7,78 -7,81 (1 H, m)	484

5

[Tabla 2-4]

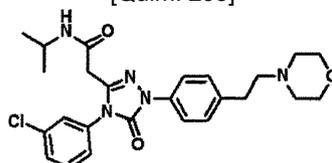
Tabla 2-4

Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
C-18		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,18 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,54 (4 H, s ancho), 2,58-2,66 (2 H, m), 2,81-2,90 (2 H, m), 3,49 (2 H, s), 3,71-3,77 (4 H, m), 4,00-4,13 (1 H, m), 6,09 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,28-7,37 (4 H, m), 7,42-7,50 (2 H, m), 7,84-7,91 (1 H, m), 7,95 (1 H, s)	496

Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
C-19		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm; 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,43 (4 H, s ancho), 2,73-2,79 (2 H, m), 3,28 (2 H, s), 3,55-3,61 (4 H, m), 3,76-3,83 (1 H, m), 4,27 (2 H, s), 7,33 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,37 (1 H, s), 7,40-7,49 (3 H, m), 7,52-7,55 (1 H, m), 7,69 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 8,04 (1 H, d, J = 7,4 Hz)	483
C-20		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm; 1,08 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,15 (3 H, s), 3,50 (2 H, s), 3,81-3,88 (1 H, m), 4,93 (2 H, s), 7,40 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,58-7,62 (1 H, m), 7,63-7,66 (1 H, m), 7,76-7,79 (1 H, m), 7,83-7,85 (1 H, m), 7,98 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 7,4 Hz)	497
C-21		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,22 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,55 (4 H, s ancho), 2,63-2,69 (2 H, m), 2,85-2,91 (2 H, m), 3,73-3,80 (6 H, m), 4,7-4,14 (1 H, m), 7,33 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,39-7,50 (4 H, m), 7,61-7,63 (1 H, m), 8,06 (2 H, d, J = 8,3 Hz).	468
C-22		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,22 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,85-1,97 (4 H, m), 2,53-2,62 (2 H, m), 2,82-2,90 (2 H, m), 3,08-3,15 (2 H, m), 3,51-3,57 (2 H, m), 3,72-3,77 (2 H, m), 3,79 (2 H, s), 4,7-4,14 (1 H, m), 7,34 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,39-7,51 (4 H, m), 7,60-7,63 (1 H, m), 8,06 (2 H, d, J = 7,8 Hz).	494

Ejemplo D-01: Síntesis de 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida

[Quim. 295]



5

Una suspensión en 1,4-dioxano (1.8 mL) del compuesto (90 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia P-D08, 4-(4-bromofenil)morfolina (91 mg), yoduro de cobre (64 mg), fosfato tripotásico (130 mg) y trans-N,N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,055 mL) se agitó durante la noche a una temperatura externa de 100°C bajo una corriente de nitrógeno. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, ésta se filtró a través de Celite (marca registrada) y los sólidos restantes se lavaron con CHCl₃. El producto filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cartucho SNAP KP-NH 28 g; fase móvil: n-hexano/CHCl₃= 25/75; v/v) y el compuesto resultante se lavó en una mezcla disolvente (n-Hexano/EtOAc = 6/1; v/v); con posterioridad, los sólidos se recuperaron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (77 mg en forma de un sólido incoloro).

15 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1,14 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,53 (4 H, s ancho), 2,58-2,64 (2 H, m), 2,78-2,87 (2 H, m), 3,47 (2 H, s), 3,75 (4 H, t, J = 4,5 Hz), 3,96 - 4,09 (1 H, m), 5,92 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 7,27 - 7,33 (3 H, m), 7,37 - 7,50 (3 H, m), 7,81-7,93 (2 H, m). EM (ESI pos.) m/z: 484 ([M + H]⁺).

20 Partiendo de los compuestos obtenidos en el Ejemplo de Referencia P-D04, el Ejemplo de Referencia P-D05, el Ejemplo de Referencia P-D08, el Ejemplo de Referencia P-D09, el Ejemplo de Referencia P-D12, el Ejemplo de Referencia P-D13, el Ejemplo de Referencia P-D16, el Ejemplo de Referencia P-D17, el Ejemplo de Referencia P-D20, el Ejemplo de Referencia P-A42, el Ejemplo de Referencia P-A47, el Ejemplo de Referencia P-A49, el Ejemplo de Referencia P-A50, el Ejemplo de Referencia P-A52, el Ejemplo de Referencia P-A54, el Ejemplo de Referencia P-A55, el Ejemplo de Referencia P-A56, el Ejemplo de Referencia P-A57, el Ejemplo de Referencia P-A59, el Ejemplo de Referencia P-A61, el Ejemplo de Referencia P-A63, el Ejemplo de Referencia P-A64, el Ejemplo de Referencia P-A66 y el Ejemplo de Referencia P-A67, así como a partir de 4-(4-bromofenil)morfolina, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo D-01 para sintetizar los siguientes compuestos:

25

- Ejemplo D-02: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-

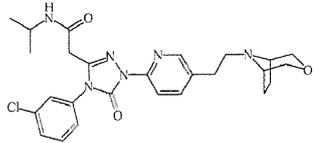
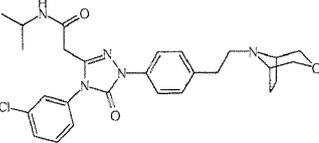
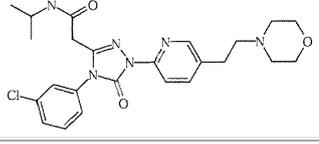
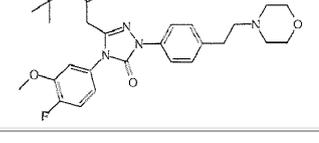
- 1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- Ejemplo D-03: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-04: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-05: N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 - Ejemplo D-06: N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 - Ejemplo D-07: N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 - Ejemplo D-08: N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 - Ejemplos D-09: N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 - Ejemplo D-10: N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 - Ejemplo D-11: N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 - Ejemplo D-12: N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8 il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 - Ejemplos D-13: N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 - Ejemplo D-14: N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 - Ejemplo D-15: N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 - Ejemplos D-16: N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 - Ejemplo D-17: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-18: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-19: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplos D-20: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-21: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-22: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplos D-23: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-24: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{2-fluoro-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplos D-25: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{2-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-26: 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-27: 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-28: 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-29: 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-30: N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 - Ejemplo D-31: N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 - Ejemplo D-32: N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 - Ejemplo D-33: N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-

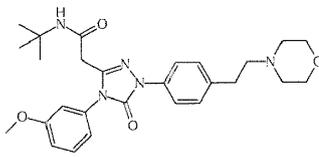
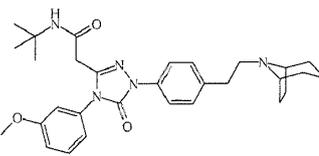
- 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
- Ejemplo D-34: 2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)]propil]piridin-2-il]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-35: 2-(1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-36: 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)]propil]fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-37: 2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-il-3]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-38: 2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-39: 2-[4-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-40: 2-[4-(3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-41: 2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-42: 2-[1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-4-(3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida.

Tablas 3-1 a 3-7 muestran los resultados de las mediciones de RMN H^1 y EM de los Ejemplos D-02 a D-42,

[Tabla 3-1]

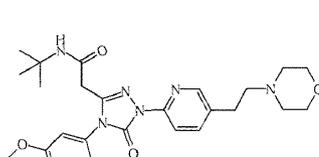
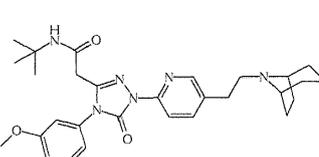
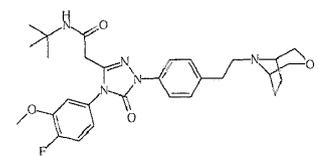
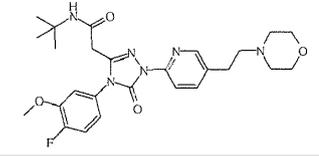
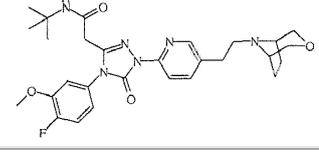
Tabla 3-1

Ejemplo	Estructura	RMN H^1	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] $^+$)
D-02		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,11 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,89 (4 H, s), 2,53 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,80 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 3,06 (2 H, s ancho), 3,45 - 3,59 (4 H, m), 3,70 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 3,93 - 4,05 (1 H, m), 5,70 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,30-7,39 (1 H, m), 7,41-7,54 (3 H, m), 7,72 (1 H, dd, J = 8,3, 2,5 Hz), 8,12 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,45 (1 H, d, J = 1,7 Hz)	511
D-03		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,14 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,80-1,97 (4 H, m), 2,48-2,59 (2 H, m), 2,74-2,85 (2 H, m), 3,09 (2 H, s ancho), 3,43 - 3,57 (4 H, m), 3,73 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 3,94 - 4,10 (1 H, m), 5,91 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 7,27-7,35 (3 H, m), 7,37-7,53 (3 H, m), 7,87 (2 H, d, J = 8,7 Hz)	510
D-04		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,12 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,53 (4 H, s ancho), 2,57-2,66 (2 H, m), 2,84 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 3,54 (2 H, s), 3,74 (4 H, t, J = 4,5 Hz), 3,93-4,06 (1 H, m), 5,62-5,75 (1 H, m), 7,32-7,54 (4 H, m), 7,70 (1 H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 8,13 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 2,1 Hz).	485
D-05		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,34 (9 H, s), 2,51-2,57 (4 H, m), 2,60-2,65 (2 H, m), 2,81-2,87 (2 H, m), 3,43 (2 H, s), 3,73-3,78 (4 H, m), 3,92 (3 H, s), 5,89-5,94 (1 H, m), 6,90-6,95 (1 H, m), 7,3-7,7 (1 H, m), 7,18-7,23 (1 H, m), 7,28-7,31 (2 H, m), 7,87-7,91 (2 H, m).	512
D-06		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,33 (9 H, s), 2,47-2,58 (4 H, m), 2,58-2,66 (2 H, m), 2,80-2,89 (2 H, m), 3,44 (2 H, s), 3,72-3,79 (4 H, m), 3,84 (3 H, s), 5,98-6,07 (1 H, m), 6,89-6,93 (1 H, m), 6,93-6,96 (1 H, m), 7,1-7,5 (1 H, m), 7,28-7,32 (2 H, m), 7,39-7,45 (1 H, m), 7,87-7,94 (2 H, m).	494

Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
			
D-07		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,33 (9 H, s), 1,84-1,97 (4 H, m), 2,50-2,57 (2 H, m), 2,78-2,84 (2 H, m), 3,6-3,13 (2 H, m), 3,44 (2 H, s), 3,50- 3,56 (2 H, m), 3,71-3,77 (2 H, m), 3,84 (3 H, s), 5,99-6,06 (1 H, m), 6,90-6,93 (1 H, m), 6,93-6,96 (1 H, m), 6,99-7,05 (1 H, m), 7,28-7,32 (2 H, m), 7,40-7,45 (1 H, m), 7,88-7,93 (2 H, m).	520

[Tabla 3-2]

Tabla 3-2

Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
D-08		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,30 (9 H, s), 2,49-2,57 (4 H, m), 2,59-2,65 (2 H, m), 2,81-2,87 (2 H, m), 3,51 (2 H, s), 3,71-3,77 (4 H, m), 3,84 (3 H, s), 5,69-5,77 (1 H, m), 6,94-7,00 (2 H, m), 7,1-7,5 (1 H, m), 7,40-7,46 (1 H, m), 7,66-7,72 (1 H, m), 08,12-08,18 (1 H, m), 8,40-8,46 (1 H, m).	495
D-09		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,30 (9 H, s), 1,86 - 1,96 (4 H, m), 2,48 - 2,58 (2 H, m), 2,76 - 2,85 (2 H, m), 3,03 - 3,10 (2 H, m), 3,48 - 3,75 (6 H, m), 3,84 (3 H, s), 5,68-5,78 (1 H, m), 6,93-7,00 (2 H, m), 7,1-7,5 (1 H, m), 7,40-7,45 (1 H, m), 7,69-7,75 (1 H, m), 8,11-8,18 (1 H, m), 8,41-8,47 (1 H, m).	521
D-10		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,34 (9 H, s), 1,85-1,95 (4 H, m), 2,51-2,57 (2 H, m), 2,78-2,84 (2 H, m), 3,08-3,12 (2 H, m), 3,43 (2 H, s), 3,51-3,56 (2 H, m), 3,72-3,76 (2 H, m), 3,92 (3 H, s), 5,90-5,95 (1 H, m), 6,89-6,95 (1 H, m), 7,3-7,7 (1 H, m), 7,18-7,23 (1 H, m), 7,29-7,33 (2 H, m), 7,85-7,91 (2 H, m).	538
D-11		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,31 (9 H, s), 2,48-2,56 (4 H, m), 2,59-2,66 (2 H, m), 2,81-2,87 (2 H, m), 3,49 (2 H, s), 3,70-3,77 (4 H, m), 3,92 (3 H, s), 5,65-5,71 (1 H, m), 6,94-6,98 (1 H, m), 7,9-7,13 (1 H, m), 7,18-7,24 (1 H, m), 7,67-7,73 (1 H, m), 8,10- 8,15 (1 H, m), 8,41-8,45 (1 H, m).	513
D-12		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,25-1,34 (9 H, m), 1,90 (4 H, s ancho), 2,47-2,58 (2 H, m), 2,75-2,84 (2 H, m), 3,2-3,11 (2 H, m), 3,49 (4 H, s), 3,67-3,73 (2 H, m), 3,92 (3 H, s), 5,64-5,72 (1 H, m), 6,91-7,00 (1 H, m), 7,07-7,13 (1 H, m), 7,18-7,23 (1 H, m), 7,69-7,75 (1 H, m), 08,09-08,15 (1 H, m), 8,42-8,47 (1 H, m).	539

Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
D-13		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,33 (9 H, s), 2,49-2,58 (4 H, m), 2,59-2,65 (2 H, m), 2,80-2,87 (2 H, m), 3,44 (2 H, s), 3,70-3,80 (4 H, m), 5,86-5,92 (1 H, m), 7,28-7,34 (3 H, m), 7,40-7,50 (3 H, m), 7,85-7,93 (2 H, m).	498

[Tabla 3-3]

Tabla 3-3

Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
D-14		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,33 (9 H, s), 1,85-1,99 (4 H, m), 2,50-2,63 (2 H, m), 2,77-2,89 (2 H, m), 3,7-3,19 (2 H, m), 3,44 (2 H, s), 3,51-3,57 (2 H, m), 3,71-3,83 (2 H, m), 5,86-5,92 (1 H, m), 7,28-7,34 (3 H, m), 7,42-7,50 (3 H, m), 7,89 (2 H, d, J = 8,7 Hz).	524
D-15		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,30 (9 H, s), 2,49-2,57 (4 H, m), 2,59-2,66 (2 H, m), 2,80-2,87 (2 H, m), 3,51 (2 H, s), 3,69-3,78 (4 H, m), 5,59-5,68 (1 H, m), 7,34-7,38 (1 H, m), 7,44-7,51 (3 H, m), 7,70 (1 H, dd, J = 8,3, 2,5 Hz), 8,12 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,41-8,45 (1 H, m).	499
D-16		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,30 (9 H, s), 1,86-1,95 (4 H, m), 2,54 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,80 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,07 (2 H, s ancho), 3,48 - 3,56 (4 H, m), 3,71 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 5,59 - 5,68 (1 H, m), 7,33 - 7,39 (1 H, m), 7,43 - 7,51 (3 H, m), 7,72 (1 H, dd, J = 8,3, 2,5 Hz), 8,12 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,45 (1 H, d, J = 2,5 Hz).	525
D-17		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 0,98 (3 H, d, J = 6,6 Hz), 1,15 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,46 (1 H, dd, J = 13,0, 9,3 Hz), 2,61-2,65 (4 H, m), 2,76-2,83 (1 H, m), 2,99-3,05 (1 H, m), 3,48 (2 H, s), 3,71-3,77 (4 H, m), 4,05 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 5,89-5,95 (1 H, m), 7,25-7,28 (2 H, m), 7,30-7,33 (1 H, m), 7,42-7,44 (1 H, m), 7,47-7,50 (2 H, m), 7,88 (2 H, d, J = 8,3 Hz).	498
D-18		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 0,94 (3 H, d, J = 6,2 Hz), 1,15 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,76-2,01 (4 H, m), 2,45 (1 H, dd, J = 13,2, 9,1 Hz), 2,52-2,59 (1 H, m), 3,01 (1 H, dd, J = 13,4, 3,5 Hz), 3,33-3,37 (1 H, m), 3,44-3,47 (1 H, m), 3,47-3,50 (2 H, m), 3,54-3,59 (2 H, m), 3,78 (2 H, dd, J = 10,3, 3,7 Hz), 4,1-4,9 (1 H, m), 5,90-5,96 (1 H, m), 7,26 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,30-7,34 (1 H, m), 7,42-7,44 (1 H, m), 7,46-7,49 (2 H, m), 7,89 (2 H, d, J = 8,7 Hz).	524
D-19		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 0,98-1,07 (3 H, m), 1,08 - 1,14 (6 H, m), 2,48 - 3,06 (7 H, m), 3,55 (2 H, s), 3,64 - 3,82 (4 H, m), 3,96 - 4,05 (1 H, m), 5,69-5,77 (1 H, m), 7,33-7,39 (1 H, m), 7,44-7,51 (3 H, m), 7,65-7,72 (1 H, m), 8,13 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,37-8,41 (1 H, m).	499

[Tabla 3-4]

Tabla 3-4

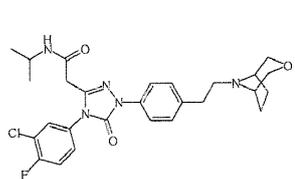
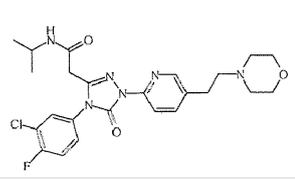
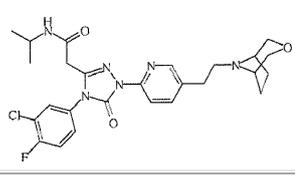
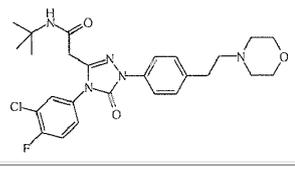
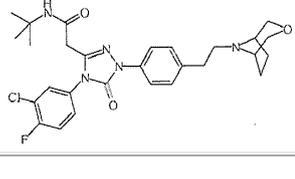
Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
D-20		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,15 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,50-2,58 (4 H, m), 2,59-2,64 (2 H, m), 2,83-2,89 (2 H, m), 3,47 (2 H, s), 3,72-3,78 (4 H, m), 4,1-4,8 (1 H, m), 5,78-5,84 (1 H, m), 7,27-7,34 (2 H, m), 7,41-7,44 (1 H, m), 7,47-7,50 (2 H, m), 7,71-7,76 (2 H, m).	502
D-21		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,15 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,85-1,96 (4 H, m), 2,47-2,55 (2 H, m), 2,80-2,86 (2 H, m), 3,10 (2 H, s ancho), 3,48 (2 H, s), 3,53 (2 H, d, J = 9,1 Hz), 3,72 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 4,01 - 4,08 (1 H, m), 5,77 - 5,86 (1 H, m), 7,28-7,34 (2 H, m), 7,41-7,51 (3 H, m), 7,70-7,76 (2 H, m).	528
D-22		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,15 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,50-2,61 (6 H, m), 2,80-2,88 (2 H, m), 3,49 (2 H, s), 3,73-3,79 (4 H, m), 3,88 (3 H, s), 4,1-4,9 (1 H, m), 5,89-5,97 (1 H, m), 7,21 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,29-7,34 (1 H, m), 7,41-7,51 (4 H, m), 7,60-7,65 (1 H, m).	514
D-23		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,15 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,85-1,95 (4 H, m), 2,46-2,51 (2 H, m), 2,78-2,84 (2 H, m), 3,12-3,17 (2 H, m), 3,49 (2 H, s), 3,51-3,56 (2 H, m), 3,76 (2 H, d, J = 10,3 Hz), 3,87 (3 H, s), 4,02-4,09 (1 H, m), 5,90-5,97 (1 H, m), 7,22 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,30-7,33 (1 H, m), 7,42-7,44 (1 H, m), 7,45 (1 H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,47-7,49 (2 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 2,1 Hz).	540
D-24		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,15 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 1,87-1,95 (4 H, m), 2,51-2,57 (2 H, m), 2,79-2,85 (2 H, m), 3,7-3,11 (2 H, m), 3,47 (2 H, s), 3,51-3,56 (2 H, m), 3,70-3,75 (2 H, m), 4,00-4,09 (1 H, m), 6,8-6,14 (1 H, m), 7,10- 7,17 (2 H, m), 7,30-7,35 (1 H, m), 7,43-7,54 (4 H, m).	528
D-25		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,14 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,87-1,98 (4 H, m), 2,52-2,58 (2 H, m), 2,80-2,86 (2 H, m), 3,09-3,14 (2 H, m), 3,47 (2 H, s), 3,53-3,57 (2 H, m), 3,72-3,77 (2 H, m), 3,88 (3 H, s), 4,2-4,9 (1 H, m), 6,10 - 6,16 (1 H, m), 6,90 - 6,93 (1 H, m), 6,94 - 6,98 (1 H, m), 7,31 - 7,36 (2 H, m), 7,43 - 7,49 (3 H, m).	540

5

[Tabla 3-5]

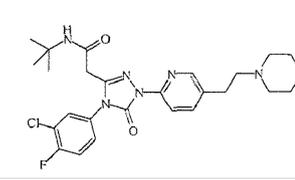
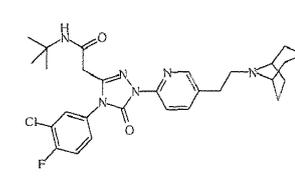
Tabla 3-5

Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
D-26		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm; 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,42 (4 H, s ancho), 2,51-2,57 (2 H, m), 2,70-2,81 (2 H, m), 3,53 (2 H, s), 3,55-3,60 (4 H, m), 3,61-3,70 (1 H, m), 7,34 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,48-7,56 (1 H, m), 7,58-7,67 (1 H, m), 7,72-7,83 (3 H, m), 7,89 (1 H, d, J = 7,4 Hz)	502

Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ((M + H) ⁺)
D-27		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm; 0,89 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,62-1,72 (2 H, m), 1,84 (2 H, dd, J = 7,6, 3,5 Hz), 2,46 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 2,68-2,76 (2 H, m), 3,08 (2 H, s ancho), 3,40 (2 H, dd, J = 10,1, 1,9 Hz), 3,47-3,55 (4 H, m), 3,65 (1 H, dq, J = 13,6, 6,8 Hz), 7,36 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,50-7,56 (1 H, m), 7,58-7,65 (1 H, m), 7,75-7,82 (3 H, m), 7,88 (1 H, d, J = 7,4 Hz)	528
D-28		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm; 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 2,36-2,40 (1 H, m), 2,41-2,46 (2 H, m), 2,51-2,57 (2 H, m), 2,61 (1 H, dt, J = 3,7, 1,9 Hz), 2,79 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 3,53 (2 H, s), 3,57 (4 H, t, J = 4,7 Hz), 3,61-3,69 (1 H, m), 7,52-7,56 (1 H, m), 7,59-7,65 (1 H, m), 7,79 (1 H, dd, J = 6,6, 2,5 Hz), 7,83 (2 H, s), 7,89 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,36-8,40 (1 H, m)	503
D-29		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm; 0,86-0,92 (6 H, m), 1,66-1,73 (2 H, m), 1,81-1,88 (2 H, m), 2,44-2,48 (2 H, m), 2,75 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,09 (2 H, s ancho), 3,40 (2 H, dd, J = 9,9, 1,7 Hz), 3,49 (2 H, d, J = 9,9 Hz), 3,53 (2 H, s), 3,61-3,69 (1 H, m), 7,52-7,56 (1 H, m), 7,59-7,66 (1 H, m), 7,80 (1 H, dd, J = 6,6, 2,5 Hz), 7,82-7,92 (3 H, m), 8,40 (1 H, d, J = 1,7 Hz)	529
D-30		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm; 1,09 (9 H, s), 2,43 (4 H, s ancho), 2,51-2,55 (2 H, m), 2,72-2,79 (2 H, m), 3,54 (2 H, s), 3,57 (4 H, t, J = 4,7 Hz), 7,34 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,49-7,56 (1 H, m), 7,59-7,67 (2 H, m), 7,76 (1 H, dd, J = 6,6, 2,5 Hz), 7,79-7,83 (2 H, m)	516
D-31		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm; 1,09 (9 H, s), 1,66-1,72 (2 H, m), 1,81-1,87 (2 H, m), 2,42-2,47 (2 H, m), 2,68-2,76 (2 H, m), 3,08 (2 H, s ancho), 3,40 (2 H, dd, J = 9,9, 1,7 Hz), 3,47-3,57 (4 H, m), 7,36 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,48-7,57 (1 H, m), 7,59-7,67 (2 H, m), 7,76 (1 H, dd, J = 6,6, 2,5 Hz), 7,78-7,83 (2 H, m)	542

[Tabla 3-6]

Tabla 3-6

Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ((M + H) ⁺)
D-32		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,30 (9 H, s), 2,52 (4 H, s ancho), 2,57-2,65 (2 H, m), 2,83 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 3,48 (2 H, s), 3,73 (4 H, t, J = 4,5 Hz), 5,60 (1 H, s ancho), 7,31 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,34-7,41 (1 H, m), 7,51-7,57 (1 H, m), 7,64-7,72 (1 H, m), 8,10 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,42 (1 H, d, J = 2,1 Hz)	517
D-33		RMN H ¹ (600 MHz, DNISO-d ₆) δ ppm; 1,09 (9 H, s), 1,67-1,72 (2 H, m), 1,82-1,87 (2 H, m), 2,45-2,48 (2 H, m), 2,75 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 3,09 (2 H, d, J = 0,8 Hz), 3,40 (2 H, dd, J = 9,9, 1,7 Hz), 3,50 (2 H, d, J = 9,9 Hz), 3,54 (2 H, s), 7,54 (1 H, ddd, J = 8,9, 4,3, 2,5 Hz), 7,62 (1 H, t, J = 8,9 Hz), 7,66 (1 H, s), 7,77 (1 H, dd, J = 6,6, 2,5 Hz), 7,80-7,84 (1 H, m), 7,84-7,88 (1 H, m), 8,40 (1 H, d, J = 2,1 Hz)	543

Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
D-34		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 0,92 (3 H, d, J = 6,2 Hz), 1,12 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 1,76-1,85 (1 H, m), 1,89-1,98 (3 H, m), 2,56-2,64 (2 H, m), 2,84 - 2,91 (1 H, m), 3,27 - 3,32 (1 H, m), 3,41 (1 H, s ancho), 3,51 - 3,59 (4 H, m), 3,70-3,80 (2 H, m), 3,96-4,06 (1 H, m), 5,65-5,74 (1 H, m), 7,33-7,38 (1 H, m), 7,45-7,51 (3 H, m), 7,69 (1 H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 8,13 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,42 (1 H, d, J = 2,1 Hz).	525
D-35		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 01.08-01.16 (6 H, m), 2,53 (4 H, d, J = 0,8 Hz), 2,58-2,66 (2 H, m), 2,79-2,87 (2 H, m), 3,48 (2 H, s), 3,75 (4 H, t, J = 4,5 Hz), 3,94-4,09 (1 H, m), 5,85 (1 H, d, J = 10,3 Hz), 7,29 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,57-7,71 (3 H, m), 7,72-7,77 (1 H, m), 7,83-7,93 (2 H, m)	518
D-36		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 0,92 (4 H, d, J = 6,2 Hz), 1,12-1,18 (6 H, m), 1,75-1,97 (3 H, m), 2,44 (1 H, dd, J = 12,6, 8,9 Hz), 2,55 (1 H, d, J = 5,4 Hz), 2,99 (1 H, dd, J = 13,4, 2,7 Hz), 3,34 (1 H, d, J = 5,4 Hz), 3,41-3,48 (3 H, m), 3,56 (2 H, ddd, 0,1 = 7,6, 5,4, 2,7 Hz), 3,72-3,80 (2 H, m), 4,00-4,07 (1 H, m), 5,84 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,36 (4 H, m), 7,51 (1 H, dd, J = 6,6, 2,5 Hz), 7,83-7,88 (2 H, m)	542
D-37		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,16 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,85-1,97 (4 H, m), 2,49-2,59 (2 H, m), 2,78-2,86 (2 H, m), 3,10 (2 H, s ancho), 3,46 (2 H, s), 3,51-3,56 (2 H, m), 3,70-3,78 (2 H, m), 3,92 (3 H, s), 4,02-4,09 (1 H, m), 5,91-5,97 (1 H, m), 6,90-6,94 (1 H, m), 7,06 (1 H, dd, J = 7,4, 2,5 Hz), 7,21 (1 H, dd, J = 10,5, 8,5 Hz), 7,31 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,89 (2 H, d, J = 8,7 Hz).	524

[Tabla 3-7]

Tabla 3-7

Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
D-38		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,13 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,91 (4 H, s ancho), 2,49-2,59 (2 H, m), 2,76-2,84 (2 H, m), 3,07 (2 H, s ancho), 3,49 - 3,56 (4 H, m), 3,67 - 3,74 (2 H, m), 3,92 (3 H, s), 3,98 - 4,06 (1 H, m), 5,70 - 5,78 (1 H, m), 6,94-6,99 (1 H, m), 7,11 (1 H, dd, J = 7,4, 2,5 Hz), 7,21 (1 H, dd, J = 10,5, 8,5 Hz), 7,73 (1 H, d, J = 7,0 Hz), 8,13 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 2,5 Hz).	525
D-39		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,15 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,85-1,97 (4 H, m), 2,51-2,58 (2 H, m), 2,78-2,85 (2 H, m), 3,10 (2 H, s ancho), 3,48 (2 s), 3,50 - 3,56 (2 H, m), 3,70-3,78 (2 H, m), 3,84 (3 H, s), 4,02-4,09 (1 H, m), 6,01 - 6,08 (1 H, m), 6,89-6,92 (1 H, m), 6,92-6,95 (1 H, m), 7,02 (1 H, dd, J = 8,3, 2,5 Hz), 7,31 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (1 H, t, J = 8,3 Hz), 7,90 (2 H, d, J = 8,3 Hz).	506
D-40		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,12 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 1,90 (4 H, s ancho), 2,51-2,58 (2 H, m), 2,77-2,84 (2 H, m), 3,07 (2 H, s ancho), 3,50 - 3,57 (4 H, m), 3,71 (2 H, d, J = 9,9 Hz), 3,84 (3 H, s), 3,98 - 4,05 (1 H, m), 5,74 - 5,80 (1 H, m), 6,93-6,99 (2 H, m), 7,1-7,5 (1 H, m), 7,43 (1 H, t, J = 8,3 Hz), 7,69-7,75 (1 H, m), 8,15 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 2,1 Hz).	507

Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
D-41		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,16 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,84-1,97 (4 H, m), 2,49 (2 H, s ancho), 2,82 (2 H, s ancho), 3,15 (2 H, s ancho), 3,47 (2 H, s), 3,54 (2 H, d, J = 9,5 Hz), 3,72- 3,81 (2 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,92 (3 H, s), 4,02- 4,09 (1 H, m), 5,90 - 5,97 (1 H, m), 6,90 - 6,94 (1 H, m), 7,05 (1 H, dd, J = 7,4, 2,5 Hz), 7,18 - 7,25 (2 H, m), 7,45 (1 H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 7,62 (1 H, d, J = 1,7 Hz).	554
D-42		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm; 1,15 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,84-1,97 (4 H, m), 2,50 (2 H, s ancho), 2,82 (2 H, s ancho), 3,16 (2 H, s ancho), 3,49 (2 H, s), 3,54 (2 H, d, J = 9,5 Hz), 3,73 - 3,81 (2 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,87 (3 H, s), 4,2-4,9 (1 H, m), 6,2-6,8 (1 H, m), 6,90-6,92 (1 H, m), 6,92-6,95 (1 H, m), 7,03 (1 H, dd, J = 8,7, 2,5 Hz), 7,23 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 7,46 (1 H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,63 - 7,67 (1 H, m).	536

Partiendo de los compuestos obtenidos en el Ejemplo de Referencia P-D21 y el Ejemplo de Referencia P-D22, así como de las correspondientes aminas, se aplicó el mismo procedimiento que en el Ejemplo A-01 para sintetizar los siguientes compuestos:

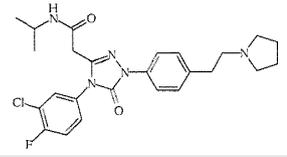
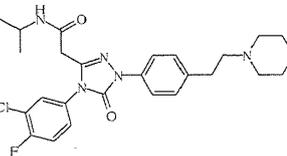
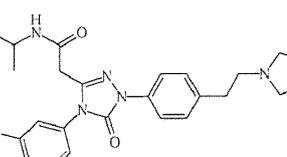
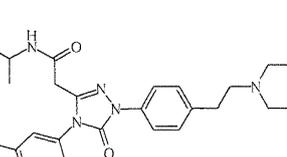
- 5
- Ejemplo D-43: 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-[4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-44: 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-[4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplos D-45: 2-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-1-[4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-46: 2-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-1-[4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-47: 2-[4-(3-clorofenil)-1-[4-[2-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil]fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-48: 2-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-1-[4-[2-(tiomorfolin-4-il)etil]fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-49: 2-[4-(3-clorofenil)-1-[4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-50: 2-[4-(3-clorofenil)-1-[4-[2-(3-metoxipiperidin-1-il)etil]fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-51: 2-[4-(3-clorofenil)-1-[4-[2-(2-octahidroisoquinolin(1H)-il)etil]fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplos D-52: 2-[4-(3-clorofenil)-1-[4-[2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil]fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-53: 2-[4-(3-clorofenil)-1-[4-[2-(3-metilmorfolin-4-il)etil]fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-54: 2-[4-(3-clorofenil)-1-[4-[2-(3-etilmorfolin-4-il)etil]fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-55: 2-[4-(3-clorofenil)-1-[4-[2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)etil]fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-56: 2-[4-(3-clorofenil)-1-[4-[2-(7-oxa-2-azaespiro[3,5]non-2-il)etil]fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-57: 2-[4-(3-clorofenil)-1-[4-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-58: 2-[4-(3-clorofenil)-1-[4-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-59: 2-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-1-[4-[2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]etil]fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplos D-60: 2-[4-(3-clorofenil)-1-[4-[2-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 - Ejemplo D-61: 2-[4-(3-clorofenil)-1-[4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-

1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida.

Tabla 4 muestra los resultados de las mediciones de RMN H¹ y EM en el Ejemplo D-43 a D-46.

5 [Tabla 4]

Tabla 4

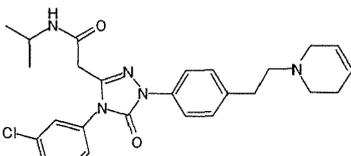
Ejemplo	Estructura	RMN H ¹	EM (ESI pos. m/z ([M + H] ⁺))
D-43		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,16 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,85 (4 H, s ancho), 2,50-2,97 (7 H, m), 3,46 (2 H, s), 4,1-4,9 (1 H, m), 5,83-5,92 (1 H, m), 7,28-7,36 (5 H, m), 7,51-7,54 (1 H, m), 7,87 (2 H, d, J = 8,3 Hz)	486
D-44		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,16 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,43-1,50 (2 H, m), 1,63 (4 H, s ancho), 2,39-2,53 (4 H, m), 2,54-2,62 (2 H, m), 2,78-2,90 (2 H, m), 3,46 (2 H, s), 3,99-4,12 (1 H, m), 5,82-5,93 (1 H, m), 7,28-7,36 (4 H, m), 7,50-7,56 (1 H, m), 7,86 (2 H, d, J = 8,7 Hz)	500
D-45		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,15 (6 H, dd, J = 6,6, 0,8 Hz), 1,81 (4 H, s ancho), 2,58 (4 H, s ancho), 2,67 - 2,76 (2 H, m), 2,82-2,90 (2 H, m), 3,47 (2 H, s), 3,96-4,12 (1 H, m), 5,89-6,02 (1 H, m), 7,30 (3 H, m), 7,37-7,52 (3 H, m), 7,87 (2 H, d, J = 7,8 Hz)	468
D-46		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm; 1,14 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,41-1,50 (2 H, m), 1,58-1,67 (4 H, m), 2,40-2,52 (4 H, m), 2,53-2,61 (2 H, m), 2,78-2,89 (2 H, m), 3,47 (2 H, s), 3,98-4,10 (1 H, m), 5,90-6,00 (1 H, m), 7,27-7,34 (3 H, m), 7,38-7,49 (3 H, m), 7,86 (2 H, d, J = 8,7 Hz)	482

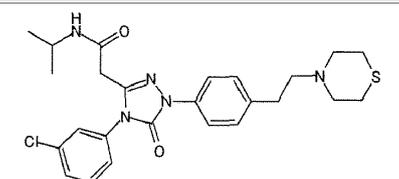
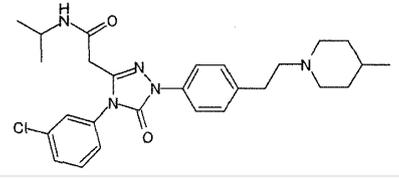
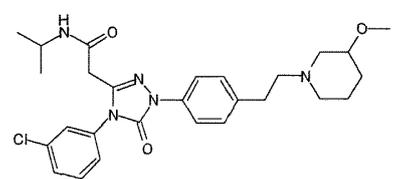
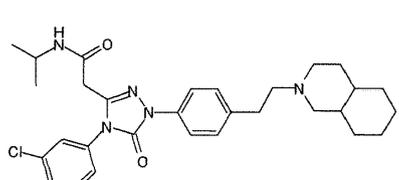
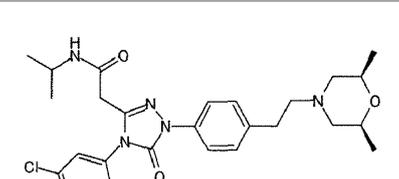
10 Las Tablas 5-1 a 5-3 muestran los resultados de las mediciones del EM y tiempo de retención en HPLC realizadas en los Ejemplos D-47 a D-61.

[Tabla 5-1]

15

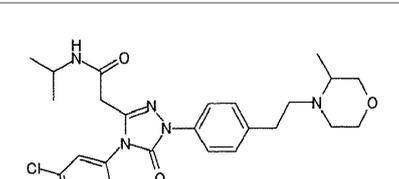
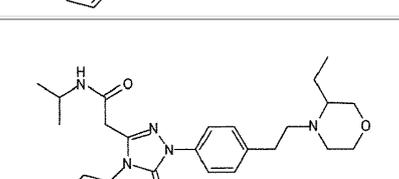
Tabla 5-1

Ejemplo	Estructura	Condiciones para la medición de CL-EM	RT (min)	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
D-47		2 - 1	0,49	480

Ejemplo	Estructura	Condiciones para la medición de CL-EM	RT (min)	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
D-48		2 - 1	0,49	500
D-49		2 - 1	0,54	496
D-50		2 - 1	0,50	512
D-51		2 - 1	0,63	536
D-52		2 - 1	0,52	512

[Tabla 5-2]

Tabla 5-2

Ejemplo	Estructura	Condiciones para la medición de CL-EM	RT (min)	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
D-53		2 - 1	0,47	498
D-54		2 - 1	0,51	512

Ejemplo	Estructura	Condiciones para la medición de CL-EM	RT (min)	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
D-55		2 - 1	0,46	512
D-56		2 - 1	0,48	524
D-57		2 - 1	0,50	500
D-58		2 - 1	0,52	518

[Tabla 5-3]

Tabla 5-3

Ejemplo	Estructura	Condiciones para la medición de CL-EM	RT (min)	EM (ESI pos.) m/z ([M + H] ⁺)
D-59		2 - 1	0,56	550
D-60		2 - 1	0,49	512
D-61		2 - 1	0,44	496

Ejemplo de ensayo 1

•Ensayo de unión para el receptor V1b

5 El receptor V1b humano se expresó transitoriamente en células 293FT (Invitrogen). Las células se recogieron y a continuación homogeneizaron en un tampón de 15 mmoles/L de tris-ácido clorhídrico (pH 7,4 y que contenía 2 mmoles/L de cloruro de magnesio, 0,3 mmoles/L de ácido etilendiaminotetraacético, y 1 mmol/L de ácido glicol eter diaminotetraacético). El producto homogeneizado resultante se centrifugó a 50.000 x g a 4°C durante 20 minutos. El precipitado se resuspendió en un tampón de 75 mmoles/L de tris-ácido clorhídrico (pH 7,4 y que contenía 12,5 mmoles/L de cloruro de magnesio, 0,3 mmoles/L de ácido etilendiaminotetraacético, 1 mmol/L de ácido glicol eter diaminotetraacético, y 250 mmoles/L de sacarosa) para proporcionar una preparación de membrana bruta, que se almacenó a -80°C hasta que se inició el ensayo de unión. En el ensayo de unión, la preparación de membrana bruta se diluyó con un tampón de 50 mmol/L de tris-ácido clorhídrico (pH 7,4 y que contenía 10 mmoles/L de cloruro de magnesio y albúmina de suero bovino al 0,1%) y se mezcló con cada compuesto de ensayo y [³H]AVP (concentración final: 0,4-1 nmoles/L), seguido de incubación a temperatura ambiente durante 60 minutos. El compuesto de ensayo se diluyó seriadamente con DMSO de modo que tuviera concentraciones finales de 0,01 nmoles/L a 1 mol/L en el momento de la mezcla. Después de la incubación, la mezcla se filtró por succión a través de un filtro GF/C impregnado preliminarmente con polietilimina al 0,3% de. El filtro GF/C se secó y después de añadir un líquido de centelleo, se midió la radiactividad residual en el filtro utilizando TopCount (Perkin Elmer Inc.). La radiactividad en presencia de AVP no marcada a 10 moles/L se definió como 0%, y la radiactividad en ausencia de AVP no marcada se definió como 100%. Se trazó una curva de dosis-respuesta de radiactividades en presencia de un compuesto de ensayo a diversas concentraciones, y se calculó la concentración inhibitoria de 50% (valor de CI₅₀) del compuesto de ensayo. El los valores de CI₅₀ de los compuestos de la presente invención estaban en el intervalo de 0,1 a 1000 nM. Los resultados se muestran en las Tablas 6-1 y 6.2

25

[Tabla 6-1]

Tabla 6-1

Núm. de Ejemplo	Valor de CI ₅₀ (nmoles/L)	Núm. de Ejemplo	Valor de CI ₅₀ (nmoles/L)	Núm. de Ejemplo	Valor de CI ₅₀ (nmoles/L)
A-01	15	A-31	10~100	B-12	6,3
A-02	3,7	A-32	100~1000	B-13	8,9
A-03	10~100	A-33	100~1000	B-14	6,6
A-04	10~100	A-34	100~1000	B-15	3,1
A-05	100~100	A-35	100~1000	B-16	5,3
A-06	10~100	A-36	20	B-17	1,4
A-07	18	A-37	10~100	B-18	7,2
A-08	0,82	A-38	10	B-19	6,9
A-09	16	A-39	1,0	B-20	0,43
A-10	3,7	A-40	10~100	B-21	10~100
A-11	10	A-41	100~1000	B-22	10~100
A-12	17	A-42	6,3	B-23	10~100
A-13	10~100	A-43	0,49	B-24	100~1000
A-14	100~1000	A-44	0,16	B-25	10~100
A-15	2,4	A-45	34	B-26	100~1000
A-16	100~1000	A-46	100~1000	B-27	10~100
A-17	10~100	A-47	100~1000	B-28	<10
A-18	19	A-48	100~1000	B-29	10~100
A-19	10~100	A-49	100~1000	B-30	10~100
A-20	12	B-01	1,4	B-31	10~100
A-21	3,2	B-02	2,2	B-32	100~1000

ES 2 568 882 T3

Núm. de Ejemplo	Valor de CI ₅₀ (nmoles/L)	Núm. de Ejemplo	Valor de CI ₅₀ (nmoles/L)	Núm. de Ejemplo	Valor de CI ₅₀ (nmoles/L)
A-22	2,6	B-03	100~1000	B-33	100~1000
A-23	11	B-04	7,4	B-34	100~1000
A-24	10~100	B-05	11	B-35	100~1000
A-25	14	B-06	3,3	B-36	10~100
A-26	3,4	B-07	4,3	B-37	<10
A-27	3,6	B-08	2,8	B-38	10~100
A-28	10~100	B-09	2,2	B-39	10~100
A-29	27	B-10	12	B-40	10~100
A-30	21	B-11	5,1	B-41	10~100

[Tabla 6-2]

Tabla 6-2

Núm, de Ejemplo	Valor de CI ₅₀ (nmoles/L)	Núm, de Ejemplo	Valor de CI ₅₀ (nmoles/L)	Núm, de Ejemplo	Valor de CI ₅₀ (nmoles/L)
B-42	<100	D-08	10~100	D-38	10~100
C-01	21	D-09	10-100	D-39	10~100
C-02	13	D-10	7,1	D-40	100~1000
C-03	8,6	D-11	10~100	D-41	2,7
C-04	10~100	D-12	7,0	D-42	7,9
C-05	21	D-13	3,5	D-43	15
C-06	17	D-14	4,7	D-44	16
C-07	7,1	D-15	10~100	D-45	10-100
C-08	10~100	D-16	10~100	D-46	10~100
C-09	27	D-17	3,9	D-47	100~1000
C-10	65	D-18	15	D-48	10~100
C-11	3,9	D-19	10~100	D-49	100~1000
C-12	4,3	D-20	20	D-50	100~1000
C-13	16	D-21	7,5	D-51	100~1000
C-14	14	D-22	12	D-52	100~1000
C-15	22	D-23	3,3	D-53	10~100
C-16	100~1000	D-24	10~100	D-54	10~100
C-17	100~1000	D-25	100~1000	D-55	100~1000
C-18	9,0	D-26	4,4	D-56	10~100
C-19	2,2	D-27	5,3	D-57	10~100
C-20	10~100	D-28	10~100	D-58	10~100
C-21	14	D-29	10~100	D-59	100~1000
C-22	8,8	D-30	2,8	D-60	100~1000
D-01	15	D-31	2,9	D-61	10~100
D-02	10~100	D-32	17		

Núm, de Ejemplo	Valor de CI_{50} (nmoles/L)	Núm, de Ejemplo	Valor de CI_{50} (nmoles/L)	Núm, de Ejemplo	Valor de CI_{50} (nmoles/L)
D-03	14	D-33	9,1		
D-04	100~1000	D-34	3,3		
D-05	2,5	D-35	18		
D-06	4,6	D-36	0,61		
D-07	5,5	D-37	12		

Ejemplo de ensayo 2

• Medición de la actividad antagonista del receptor V1b

5 Se cultivaron células CHO (ATCC) modificadas para que expresaran el receptor V1b humano de una manera estable se cultivaron en medio F-12 de Ham (que contenía FBS al 10% y 0,5 mg/ml de Geneticina). En el día antes del ensayo, se llevó a cabo la siembra a una densidad de 20.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos de color negro recubierta de poli-D-lisina. El día del ensayo, se retiró el medio de cultivo, y se añadió a cada pocillo una solución de carga (1 x HBSS, 10 mmoles/L de HEPES, albúmina de suero bovino al 0,1%, 1,25 mmoles/L de Probenecida, Pluronic F-127 al 0,02%, 1,5 moles/L de Fluo-4-AM, pH 7,4), seguido de incubación en una incubadora de CO₂ durante una hora. Después de la incubación, se eliminó la solución de carga. Se añadió a los pocillos una solución de ensayo (1 x HBSS, 10 mmoles/L de HEPES, albúmina de suero bovino al 0,1%, 1,25 mmoles/L de Probenecida, pH 7,4) que contenía uno cualquiera de los compuestos de ensayo, seguido de incubación en una incubadora de CO₂ durante 30 minutos. El compuesto de ensayo se diluyó seriadamente con DMSO de modo que tuviera concentraciones finales de 0,1 nmoles/L a 1 moles/L en el momento del análisis. Después de la incubación, se midieron los niveles de intensidad de fluorescencia y se añadió AVP por medio de FDSS (Hamamatsu Photonics K.K.); se añadió AVP para proporcionar una concentración final de 2,5 nmoles/L en el momento del análisis. A esta concentración, la AVP muestra de 70 a 80% de su respuesta máxima. El nivel de fluorescencia en un pocillo al que no se añadió ningún compuesto de ensayo ni se añadió AVP se definió como 0%, y el nivel de fluorescencia en un pocillo al que sólo se añadió AVP y sin compuesto de ensayo se definió como 100%. Se trazó una curva de dosis-respuesta a partir de los niveles de fluorescencia después de la adición de AVP en presencia de un compuesto de ensayo a diversas concentraciones, y se calculó la concentración inhibitoria de 50% (valor de CI_{50}) del compuesto. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

25

[Tabla 7]

Tabla 7

Núm. de Ejemplo	Valor de CI_{50} (nmoles/L)
A-02	3,2
B-02	10
C-12	3 2
D-01	2 1
D-13	1 3
D-14	1 2
D-18	0,65

30 **Aplicabilidad industrial**

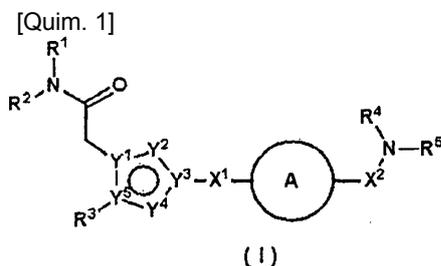
La presente invención es capaz de proporcionar agentes para el tratamiento o la prevención del trastorno de estado de ánimo, el trastorno de ansiedad, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, los trastornos alimenticios, la hipertensión, la enfermedad gastrointestinal, la adicción a drogas, la epilepsia, el infarto cerebral, la isquemia cerebral, el edema cerebral, el traumatismo craneal, la inflamación, las enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, la alopecia, etcétera.

35

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de azol representado por la Fórmula (I):

5



[en la Fórmula (I),

10

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

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

15

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

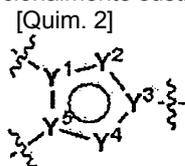
20

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

25

30

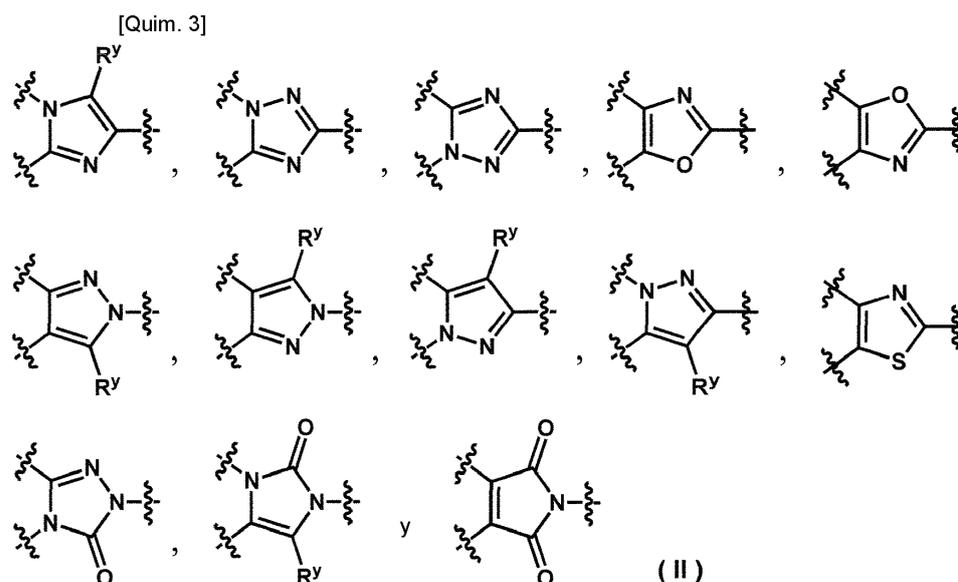
el anillo de azol opcionalmente sustituido que se representa mediante la siguiente fórmula (α):



(α)

35

tiene una cualquiera de las estructuras en el siguiente grupo de fórmula (II):



dónde

- 5 R^y representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_5 ;
 X^1 y X^2 son tales que
- i) cuando X^1 es un enlace sencillo o la fórmula $-CO-$, X^2 representa $-alquileo C_1-C_5$ o $-O-alquileo C_1-C_5$; y
 ii) cuando X^1 es la fórmula $-CONR^{x1}-$, X^2 representa un enlace sencillo;

10 R^{x1} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_5 ; y

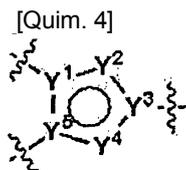
el anillo A representa un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 6 miembros (el anillo de benceno y el heterociclo aromático de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y alcoxi C_1-C_5), un heterociclo de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos átomos de nitrógeno (el heterociclo de 4-8 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con un oxo) o cicloalcano C_3-C_7] o una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de azol.

20 2. El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde en la Fórmula (I) anterior,
 R^4 y R^5 que pueden ser iguales o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 (el alquilo C_1-C_5 está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, átomos de halógeno, ciano, cicloalquilo C_3-C_7 , y alcoxi C_1-C_5), cicloalquilo C_3-C_7 , o un heterociclo de 4-8 miembros saturado o insaturado que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo (el heterociclo de 4-8 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , átomos de halógeno, ciano, alcanilo C_2-C_5 , y trifluorometilo), o
 R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo de 4-8 miembros saturado o insaturado que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo además del átomo de nitrógeno adyacente (el heterociclo de 4-8 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_1-C_5 (el alquilo C_1-C_5 está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo), alcoxi C_1-C_5 , átomos de halógeno, ciano, alcanilo C_2-C_5 , oxo, aminocarbonilo, monoalquil(C_1-C_5)aminocarbonilo, dialquil(C_1-C_5)aminocarbonilo y trifluorometilo, y el heterociclo de 4-8 miembros saturado o insaturado tiene opcionalmente un grupo alquileo C_1-C_5 que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilo o 7-oxa-2-aza-espiro[3,5]non-2-ilo.

3. El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde en la Fórmula (I) anterior,
 X^1 representa un enlace sencillo;
 X^2 representa $-alquileo C_1-C_5$ o $-O-alquileo C_1-C_5$; y
 el anillo A representa un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 6 miembros (el anillo de benceno y el heterociclo aromático de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y alcoxi C_1-C_5) o un heterociclo de 4-8 miembros saturado o insaturado que contiene uno o dos átomos de nitrógeno (el heterociclo de 4-8 miembros saturado o insaturado está opcionalmente

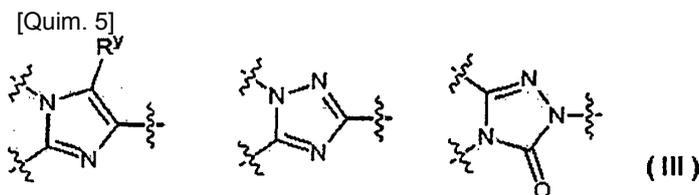
sustituido con un oxo).

4. El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, en donde en la Fórmula (I) anterior,
- 5 el anillo A representa un anillo de benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros (el anillo de benceno y el heterociclo aromático de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₅).
5. El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en donde en la anterior Fórmula (I),
- 10 el anillo A representa un anillo de benceno o un anillo de piridina (el anillo de benceno y anillo de piridina están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₅).
- 15 6. El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, en donde en la anterior Fórmula (I),
 R¹ es un alquilo C₁-C₅;
 R² es un átomo de hidrógeno; y
 R³ es fenilo o piridilo (el fenilo y el piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados del
- 20 grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, y alquil(C₁-C₅)sulfonilo).
7. El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, en donde en la anterior Fórmula (I),
- 25 el anillo de azol opcionalmente sustituido que se representa mediante la siguiente fórmula (α):



(α)

- 30 tiene una cualquiera de las estructuras en el siguiente grupo de fórmula (III):



dónde

R^y representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

- 35
8. El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, en donde en la anterior Fórmula (I),
- 40 X¹ es un enlace sencillo;
 X² es etileno o metiletileno; y
 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo de 4-8 miembros saturado o insaturado que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo además del átomo de nitrógeno adyacente (el heterociclo de 4-8 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₅ (el alquilo C₁-C₅ está opcionalmente
- 45 sustituido con uno o dos grupos hidroxilo), alcoxi C₁-C₅, átomos de halógeno, ciano, alcanilo C₂-C₅ y trifluorometilo, y el heterociclo saturado o insaturado de 4-8 miembros tiene opcionalmente un grupo alquilenos C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilo.
- 50 9. El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en donde en la anterior Fórmula (I),
 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros saturado que contiene opcionalmente uno o más átomos de oxígeno en el anillo, además del átomo de nitrógeno adyacente (el heterociclo

saturado de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo y alquilo C₁-C₅, y el heterociclo saturado de 6 miembros tiene opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₅ que entrecruza dos átomos de carbono diferentes en el anillo) o forma 2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilo.

- 5 10. El derivado de azol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el derivado de azol representado por la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:
- 10 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[2-(3-clorofenil)-4-(4-{2-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
15 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}fenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
20 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-metoxipiperidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[4-{4-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-metilpirrolidin-1-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
25 2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-{4-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[4-{4-[2-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)etil]fenil}-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
30 2-[2-(3-clorofenil)-4-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[2-(3-clorofenil)-4-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[2-(3-clorofenil)-4-{6-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-3-il}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
35 2-[2-(3-metoxifenil)-5-metil-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[2-(3-metoxifenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[2-(3-metoxifenil)-4-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
40 2-[2-(3-clorofenil)-4-{2-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
45 2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
50 N-terc-butil-2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;
2-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
N-terc-butil-2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;
55 2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
N-terc-butil-2-[5-(3-clorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;
2-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
60 N-terc-butil-2-[5-(3-metoxifenil)-3-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida;
2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;

- 2-[3-(2-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[3-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- 5 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(7-oxa-2-azaespiro[3,5]non-2-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[5-(3-metoxifenil)-3-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- 10 2-[1-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[1-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- 15 2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil}-1,3-oxazol-5-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[5-(3-clorofenil)-2-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1,3-tiazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- 20 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[3-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[5-(3-clorofenil)-3-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-pirazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- 25 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- 30 N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-yl)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 N-terc-butil-2-[4-(3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
- 35 N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 N-terc-butil-2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
- 40 N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 N-terc-butil-2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
- 45 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- 50 2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-fluoro-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- 55 2-[4-(3-clorofenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- 60 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;
 N-terc-butil-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetamida;

- 2-[4-(3-clorofenil)-1-{5-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]piridin-2-il}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-(1-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-5-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(propan-2-il)acetamida;
- 5 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)propil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- 10 2-[4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[1-{3-metoxi-4-[2-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)etil]fenil}-4-(3-metoxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- 15 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]fenil}-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
 2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-1-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]fenil}-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]-N-(propan-2-il)acetamida; y
 2-[2-(3-clorofenil)-4-{4-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)etil]fenil}-1H-imidazol-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida.
- 20 11. Una composición farmacéutica que comprende el derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo azol de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 como ingrediente activo.
- 25 12. Un agente para uso en el tratamiento o prevención del trastorno de estado de ánimo, el trastorno de ansiedad, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, los trastornos alimenticios, la hipertensión, la enfermedad gastrointestinal, la adicción a drogas, la epilepsia, el infarto cerebral, la isquemia cerebral, el edema cerebral, el traumatismo craneal, la inflamación, las enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, o la alopecia, que comprende el derivado de azol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 como ingrediente activo.