

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 340**

51 Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2011 PCT/EP2011/052781**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2011 WO11104322**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2011 E 11704637 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2539326**

54 Título: **Ariltriazolonas ligadas a bis-arilo y su uso**

30 Prioridad:

27.02.2010 DE 102010009631

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

03.10.2017

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

FÜRSTNER, CHANTAL;
KELDENICH, JÖRG;
DELBECK, MARTINA;
KOLKHOF, PETER;
KRETSCHMER, AXEL;
PLUSCHKELL, INGO;
POOK, ELISABETH;
SCHMECK, CARSTEN y
TRÜBEL, HUBERT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 635 340 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

Ariltriazolonas ligadas a bis-arilo y su uso

5 La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de 5-aril-1,2,4-triazolona ligada a bis-arilo, a procedimientos para prepararlos, a su uso solos o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y también a su uso para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, más particularmente para el tratamiento y/o la prevención de trastornos cardiovasculares.

10 El contenido líquido del cuerpo humano está sometido a diversos mecanismos de control fisiológico, cuyo propósito es mantenerlo constante (homeostasis del volumen). En el proceso, se registran continuamente tanto el llenado en volumen del sistema vascular como también la osmolaridad del plasma por medio de sensores apropiados (barorreceptores y osmorreceptores). La información que suministran estos sensores a los centros relevantes en el cerebro regula el consumo de bebida y controla la excreción de líquido a través de los riñones por medio de señales humorales y neurales. La hormona peptídica vasopresina es de importancia central en esto [Schrier R.W., Abraham, W.T., New Engl. J. Med. 341, 577-585 (1999)].

15 La vasopresina se produce en neuronas endocrinas especializadas en el *Nucleus supraopticus* y *N. paraventricularis* en la pared del tercer ventrículo (hipotálamo) y se transporta desde allí a lo largo de sus procesos neurales al interior de los glóbulos posteriores de la hipófisis (neurohipófisis). Allí la hormona se libera al torrente sanguíneo de acuerdo con el estímulo. Una pérdida de volumen, por ejemplo como resultado de hemorragia aguda, gran sudoración, sed prolongada o diarrea, es un estímulo para intensificar la secreción de la hormona. A la inversa, la secreción de vasopresina se inhibe por un aumento en el volumen intravascular, por ejemplo como resultado de un aumento en la ingesta de líquido.

20 La vasopresina ejerce su acción principalmente mediante la unión a tres receptores, que se clasifican como receptores V1a, V1b y V2 y pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G. Los receptores V1a están principalmente localizados en las células de la musculatura lisa vascular. Su activación da lugar a una vasoconstricción, como resultado de lo cual se eleva la resistencia periférica y la presión sanguínea. Aparte de esto, los receptores V1a también son detectables en el hígado. Los receptores V1b (también llamados receptores V3) son detectables en el sistema nervioso central. Junto con la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la vasopresina regula la secreción basal e inducida por estrés de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) mediante el receptor V1b. Los receptores V2 están localizados en el epitelio tubular distal y el epitelio de los túbulos colectores en el riñón. Su activación hace que estos epitelios sean permeables al agua. Este fenómeno se debe a la incorporación de acuaporinas (canales especiales para el agua) y en la membrana luminal de las células epiteliales.

30 La importancia de la vasopresina para la reabsorción de agua desde la orina en el riñón llega a estar clara a partir del cuadro clínico de diabetes insípida, que está causada por una deficiencia de la hormona, por ejemplo, debido a un daño en la hipófisis. Los pacientes que padecen este cuadro clínico excretan hasta 20 litros de orina cada 24 horas si no se les da hormona de reemplazo. Este volumen corresponde a aproximadamente el 10 % de la orina primaria. A causa de su gran importancia para la reabsorción de agua desde la orina, la vasopresina también se designa de forma sinónima como la hormona antidiurética (ADH). Lógicamente, la inhibición farmacológica de la acción de vasopresina/ADH sobre el receptor V2 provoca una excreción aumentada de orina. En contraste con la acción de otros diuréticos (tiazidas y diuréticos del asa), sin embargo, los antagonistas del receptor V2 causan una excreción aumentada de agua, sin aumentar sustancialmente la excreción de electrolitos. Esto significa que mediante fármacos antagonistas de V2, puede restaurarse la homeostasis del volumen, sin afectar en el proceso a la homeostasis de los electrolitos. Por tanto, fármacos con actividad antagonista de V2 parecen particularmente adecuados para el tratamiento de todas las patologías que están asociadas con una sobrecarga del organismo con agua, sin aumentar de forma eficaz los electrolitos en paralelo. Una anomalía significativa de electrolitos es medible en química clínica como hiponatremia (concentración de sodio < 135 mmol/l); es la anomalía de electrolitos más importante en pacientes hospitalarios, con una incidencia de aproximadamente el 5 % o 250.000 casos por año solamente en los Estados Unidos. Si la concentración plasmática de sodio cae por debajo de 115 mmol/l, son inminentes estados comatosos y muerte.

50 Dependiendo de la causa subyacente, se hace distinción entre hiponatremia hipovolémica, euvolémica e hipervolémica. Las formas de hipervolemia con formación de edema son clínicamente significativas. Ejemplos típicos de esto son el síndrome de secreción inapropiada de ADH/vasopresina (SIAD) (por ejemplo, después de traumatismo craneocerebral o como paraneoplasia en carcinomas) e hiponatremia hipovolémica en cirrosis hepática, diversas enfermedades renales e insuficiencia cardíaca [De Luca L. *et al.*, Am. J. Cardiol. 96 (supl.), 19L-23L (2005)]. En particular, pacientes con insuficiencia cardíaca, a pesar de su relativa hiponatremia e hipervolemia, a menudo presentan niveles elevados de vasopresina, que se observa como consecuencia de una regulación neurohumoral generalmente alterada en insuficiencia cardíaca [Francis G.S. *et al.*, Circulation 82, 1724-1729 (1990)]

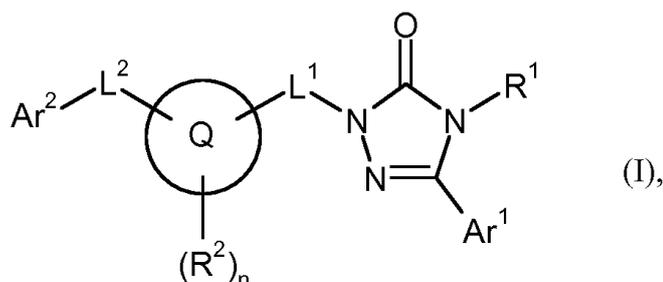
55 La regulación neurohormonal alterada se manifiesta esencialmente por sí misma en una elevación del tono simpático y la activación inapropiada del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Aunque la inhibición de estos componentes mediante bloqueantes de receptores beta por un lado y por inhibidores de ACE o bloqueantes del receptor de angiotensina por otro, es ahora una parte inherente del tratamiento farmacológico de la insuficiencia

cardiaca, la elevación inapropiada de secreción de vasopresina en insuficiencia cardiaca avanzada actualmente no se puede tratar adecuadamente. Aparte de la retención de agua media por receptores V2 y las consecuencias desfavorables hemodinámicas asociadas con la misma en términos de recarga aumentada, el vaciado del ventrículo izquierdo, la presión en los vasos sanguíneos pulmonares y el rendimiento cardiaco también se ven afectados de manera adversa por la vasoconstricción mediada por V1a. Además, basándose en los datos experimentales en animales, también se atribuye a la vasopresina una acción promotora de hipertrofia directa en el músculo cardiaco. En contraste con el efecto renal de la expansión del volumen, que está mediada por la activación de receptores V2, la acción directa sobre el músculo cardiaco se desencadena por activación de receptores V1a.

Por estas razones, parecen adecuadas sustancias que inhiban la acción de la vasopresina sobre el receptor V2 y/o el receptor V1a para el tratamiento de insuficiencia cardiaca. En particular, compuestos con actividad combinada sobre ambos receptores de vasopresina (V1a y V2) deberían tener efectos deseables tanto renales como también hemodinámicos y por tanto ofrecer un perfil especialmente ideal para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca. Proporcionar dichos agonistas de vasopresina combinados también parece tener sentido ya que la disminución del volumen mediado solamente mediante el bloqueo del receptor V2 puede implicar la estimulación de los osmoreceptores y como resultado un aumento adicional de compensación en la liberación de vasopresina. Como resultado, en ausencia de un componente simultáneamente bloqueante del receptor V1a, los efectos dañinos de la vasopresina, tales como por ejemplo la vasoconstricción y la hipertrofia del músculo cardiaco, podrían intensificarse adicionalmente [Saghi P. et al., *Europ. Heart J.* 26. 538-543 (2005)].

Por tanto, objetivo de la presente invención fue proporcionar nuevos compuestos que actuaran como antagonistas potentes selectivos o duales del receptor V1a/V2 y que por tanto sean adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, más particularmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

En los documentos EP 0 412 594-A2, WO 92/20662-A1 y US 2001/0020100-A1 se describen 4-(bifenilalquil)-1,2,4-triazolonas que tienen acción antagonista de angiotensina II para el tratamiento de trastornos cardiovasculares. En el documento WO 99/31099-A1 se reivindican 1,2,4-triazolonas diversamente sustituidas como antagonistas terapéuticamente útiles del receptor de integrina. El uso de 5-aril-1,2,4-triazolonas como medicamento con acción neuroprotectora se describe en el documento WO 99/54315-A2, y en el documento WO 2006/117657-A1 se describen derivados de 4,5-diariltriazolona como agentes antiinflamatorios. En el documento WO 2006/078698-A1 se reivindican diversos compuestos heterocíclicos como inhibidores de la tirosina fosfatasa para el tratamiento de la diabetes. En el documento WO 2005/105779-A1 se describen 3-heterocicilil-4-feniltriazoles como inhibidores del receptor V1a de vasopresina, y en el documento WO 2007/134862-A1 se describen 5-aril-1,2,4-triazolonas unidas mediante amida como antagonistas duales de vasopresina. Por el documento WO 00/58306-A1 y el documento WO 00/68227-A1 se conocen benzoilpirazoles e -isoxazoles heterocíclicamente sustituidos como herbicidas. Se divulgan compuestos de fórmula general (I)



en la que

R¹ representa alquilo-(C₁-C₆), alquenido-(C₂-C₆) o alquinilo-(C₂-C₆), cada uno de los cuales pueden estar de mono a trisustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇) y fenilo,

en donde cicloalquilo-(C₃-C₇) puede estar sustituido hasta dos veces con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie flúor, trifluorometilo, alquilo-(C₁-C₄), oxo, hidroxilo, trifluorometoxi y alcoxi-(C₁-C₄) y

en donde fenilo puede estar sustituido hasta tres veces con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie halógeno, ciano, nitro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo-(C₁-C₄), hidroxilo, hidroximetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi-(C₁-C₄), alcoximetilo-(C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxi-carbonilo-(C₁-C₄), aminocarbonilo, mono-alquilaminocarbonilo-(C₁-C₄) y di-alquilaminocarbonilo (C₁-C₄),

o

representa cicloalquilo-(C₃-C₇) que puede estar mono o disustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie flúor, trifluorometilo, alquilo-(C₁-C₄), oxo, hidroxilo, trifluorometoxi y alcoxi-(C₁-C₄),

- Ar¹ representa fenilo, tienilo o furilo, cada uno de los cuales pueden estar de mono a trisustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie halógeno, ciano, nitro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo-(C₁-C₄), hidroxilo, trifluorometoxi y alcoxi-(C₁-C₄),
- L¹ representa el grupo -CH₂-, -C(=O)- o -SO₂-,
- 5 Q representa un anillo fenilo, un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene hasta tres heteroátomos en el anillo de la serie de N, O y/o S o un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene hasta tres átomos de nitrógeno en el anillo,
- R² representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₆), fenilo, hidroxilo, alcoxi-(C₁-C₄), amino, aminocarbonilamino, alquilcarbonilamino-(C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-(C₁-C₄), aminocarbonilo, mono-alquilaminocarbonilo-(C₁-C₄) y di-alquilaminocarbonilo-(C₁-C₄),
- 10 en donde el sustituyente alquilo-(C₁-C₄) por su parte puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi-(C₁-C₄), carbamoiloxi, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-(C₁-C₄), aminocarbonilo, mono-alquilaminocarbonilo-(C₁-C₄) o di-alquilaminocarbonilo-(C₁-C₄) o hasta tres veces con flúor
- 15 y
- en donde el sustituyente fenilo por su parte puede estar sustituido con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo o metoxi,
- n representa el número 0, 1 o 2, en el que en caso de que el sustituyente R² aparezca dos veces, sus significados pueden ser iguales o diferentes,
- 20 L² representa un enlace, representa -O- o representa un grupo de la fórmula -(CR^{3A}R^{3B})_p-, en la que R^{3A} significa hidrógeno, flúor o metilo, R^{3B} significa hidrógeno, flúor, alquilo-(C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)carbonilo o aminocarbonilo, en donde alquilo-(C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo o carbamoiloxi o hasta tres veces con flúor,
- 25 ^o
R^{3A} y R^{3B} están unidos entre sí y forman juntos un puente -(CH₂)_r en el que r significa el número 2, 3, 4 o 5 y un grupo CH₂ de este puente puede estar reemplazado por -O-,
- y
- 30 p significa el número 1 o 2, en el que en el caso de que el grupo -CR^{3A}R^{3B}- aparezca dos veces, los significados individuales de R^{3A} y R^{3B} pueden ser en cada caso iguales o diferentes,
- y
- 35 Ar² representa fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene hasta tres heteroátomos en el anillo de la serie N, O y/o S, cada uno de los cuales puede estar de mono a trisustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie halógeno, ciano, nitro, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo-(C₁-C₄), hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometoxi y alcoxi-(C₁-C₄),
- y sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.
- 40 Todos los objetos y aspectos siguientes que no se encuentran en las reivindicaciones únicamente se divulgan, sin embargo no son parte de la invención, aunque éstos se designen como de acuerdo con la invención.
- Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales, los compuestos de las fórmulas especificadas más adelante abarcadas por la fórmula (I), y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales y también los compuestos especificados más adelante como ejemplos de realización y abarcados por la fórmula (I), y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que en caso de los
- 45 compuestos especificados más adelante abarcados por la fórmula (I) no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.
- Dependiendo de su estructura, los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas estereoisoméricas diferentes, es decir, en forma de isómeros de configuración, o si fuera adecuado, también como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyéndolos en el caso de atropisómeros). La
- 50 presente invención abarca por tanto los enantiómeros y diastereómeros y las mezclas respectivas de los mismos.

Los constituyentes estereoisoméricamente uniformes pueden aislarse de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de una manera conocida; se usan preferentemente procedimientos de cromatografía para esto, en particular la cromatografía HPLC sobre una fase quiral o aquiral.

5 Cuando los compuestos de acuerdo con la invención son capaces de aparecer en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

La presente invención también incluye todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. En el presente documento, una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende que significa un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención se ha intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que aparece normalmente o predominantemente en la naturaleza. Son ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de acuerdo con la invención aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Las variantes isotópicas particulares de un compuesto de acuerdo con la invención, especialmente aquellas en las que se han incorporado uno o más isótopos radioactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para el examen del mecanismo de acción o de la distribución del principio activo en el organismo; debido a la capacidad de preparación y detección relativamente fáciles, especialmente compuestos marcados con isótopos ^3H o ^{14}C son adecuados para este propósito. Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede conducir a beneficios terapéuticos determinados como consecuencia de una estabilidad metabólica superior del compuesto, por ejemplo, a una prolongación de la semivida en el organismo o a una reducción en la dosis activa requerida; dichas modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden por tanto, en algunos casos, constituir también una forma de realización preferente de la presente invención. Pueden prepararse variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención por procedimientos usados generalmente, conocidos para los expertos en la materia, así por ejemplo por los procedimientos descritos más adelante y las instrucciones reproducidas en los ejemplos de realización, usando modificaciones isotópicas correspondientes de reactivos y/o compuestos de partida particulares de los mismos.

Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención, sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. También se abarcan sales que, aunque no son adecuadas en sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pueden usarse sin embargo, por ejemplo, para el aislamiento, purificación o almacenamiento de los compuestos de acuerdo con la invención.

30 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención abarcan sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también abarcan sales de bases convencionales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de C, tales como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, procaína, diciclohexilamina, dibencilamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina y 1,2-etilendiamina.

Como solvatos en el contexto de la invención se designan aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en donde la coordinación es con agua. Como solvatos se prefieren en el contexto de la presente invención, hidratos.

45 En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, tienen las siguientes definiciones:

En el contexto de la invención, alquilo-(C₁-C₆) y alquilo-(C₁-C₄) representan un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tienen de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Se da preferencia a un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo.

En el contexto de la invención, alquilcarbonilo-(C₁-C₄) representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que está unido al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo [-C(=O)-]. Pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: acetilo, propionilo, *n*-butirilo, *iso*-butirilo, *n*-pentanoilo y pivaloilo.

En el contexto de la invención, alquenilo-(C₂-C₆) representa un radical alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un doble enlace. Se da preferencia a un radical alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia:

vinilo, *n*-prop-1-en-1-ilo, alilo, isopropenilo, 2-metil-2-propen-1-ilo, *n*-but-1-en-1-ilo, *n*-but-2-en-1-ilo, *n*-but-3-en-1-ilo, *n*-pent-2-en-1-ilo, *n*-pent-3-en-1-ilo, *n*-pent-4-en-1-ilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo y 4-metilpent-3-en-1-ilo.

5 En el contexto de la invención, alquinilo-(C₂-C₆) representa un radical alquinilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un triple enlace. Se da preferencia a un radical alquinilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: etinilo, *n*-prop-1-in-1-ilo, *n*-prop-2-in-1-ilo, *n*-but-2-in-1-ilo, *n*-but-3-in-1-ilo, *n*-pent-2-in-1-ilo, *n*-pent-3-in-1-ilo y *n*-pent-4-in-1-ilo.

10 En el contexto de la invención, (C₁-C₄)-alcoxi representa un radical alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

En el contexto de la invención, alcoximetilo-(C₁-C₄) representa un radical alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que está unido al resto de la molécula mediante un grupo metileno [-CH₂-] unido al átomo de O. Pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metoximetilo, etoximetilo, *n*-propoximetilo, isopropoximetilo, *n*-butoximetilo y *terc*-butoximetilo.

15 En el contexto de la invención, alcoxicarbonilo-(C₁-C₄) representa un radical alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que está unido al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo [-C(=O)-] unido al átomo de O. Pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

20 En el contexto de la invención, mono-alquilamino-(C₁-C₄) representa un grupo amino que tiene un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino y *terc*-butilamino.

25 En el contexto de la invención, di-alquilamino-(C₁-C₄) representa un grupo amino que tiene dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificado iguales o diferentes, teniendo cada uno de 1 a 4 átomos de carbono. Pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-metilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N*-*n*-butil-*N*-*N*-metilamino, *N,N*-di-*n*-butil-amino y *N*-*terc*-butil-*N*-metilamino.

30 En el contexto de la invención, mono- o di-alquilaminocarbonilo-(C₁-C₄) representa un grupo amino que está unido al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo [-C(=O)-] y que tienen, respectivamente, un sustituyente *N*-alquilo de cadena lineal o ramificado y dos de cadena lineal o ramificado iguales o diferentes, teniendo cada uno de 1 a 4 átomos de carbono. Pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *n*-butilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-*n*-propilaminocarbonilo, *N,N*-diisopropilaminocarbonilo, *N*-*n*-butil-*N*-metilaminocarbonilo y *N*-*terc*-butil-*N*-metilaminocarbonilo.

35 En el contexto de la invención, alquilcarbonilamino-(C₁-C₄) representa un grupo amino que tiene un sustituyente alquilcarbonilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alquilo y está unido al átomo de N mediante el grupo carbonilo. Pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: acetilamino, propionilamino, *n*-butirilamino, *iso*-butirilamino, *n*-pentanoilamino y pivaloilamino.

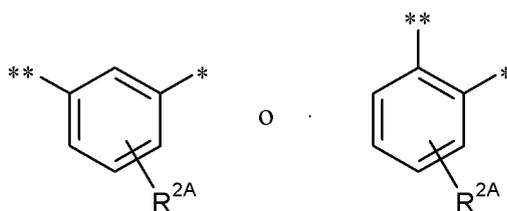
40 En el contexto de la invención, cicloalquilo-(C₃-C₇) y cicloalquilo-(C₃-C₆) representan un grupo cicloalquilo monocíclico saturado que tiene de 3 a 7 y de 3 a 6 átomos de carbono, respectivamente. Se da preferencia a un radical cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

45 Heteroarilo de 5 miembros en la definición del anillo Q representa un heterociclo aromático (compuestos heteroaromáticos) que tiene un total de 5 átomos en el anillo y que contiene hasta tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo de la serie N, O y/o S y está unido mediante átomos de carbono en el anillo u opcionalmente, un átomo de nitrógeno en el anillo. Pueden mencionarse a modo de ejemplo: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2-oxazolilo (isoxazolilo), 1,3-oxazolilo, 1,2-tiazolilo (isotiazolilo), 1,3-tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo.

50 Heteroarilo de 6 miembros en la definición del anillo Q representa un heterociclo aromático (compuestos heteroaromáticos) que tiene un total de 6 átomos en el anillo, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno en el anillo y está unido mediante átomos de carbono en el anillo. Pueden mencionarse a modo de ejemplo: piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazinilo y 1,3,5-triazinilo. Se da preferencia a heteroarilo de 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, tales como piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo.

55 En el contexto de la invención, heteroarilo de 5 a 10 miembros representa un heterociclo aromático mono- u opcionalmente bicíclico (compuestos heteroaromáticos) que tiene un total de 5 a 10 átomos en el anillo, que contiene hasta tres heteroátomos en el anillo de la serie N, O y/o S y que está unido mediante un átomo de carbono

- en el anillo u opcionalmente un átomo de nitrógeno en el anillo. Pueden mencionarse a modo de ejemplo: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo. Se da preferencia a radicales heteroarilo, mono- u opcionalmente bicíclicos, de 5 a 10 miembros que tienen hasta dos heteroátomos de la serie N, O y/o S. Se da preferencia particular a radicales heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 miembros que tienen hasta dos heteroátomos de la serie N, O y/o S, tales como, por ejemplo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo.
- 5 En el contexto de la invención, halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se da preferencia a cloro, flúor o bromo, particular y preferentemente flúor o cloro.
- En el contexto de la invención, un sustituyente oxo representa un átomo de oxígeno que está unido a un átomo de carbono mediante un doble enlace.
- 15 En el contexto de la presente invención, todos los radicales que aparecen más de una vez se definen independientemente los unos de los otros. Si radicales en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los radicales pueden estar mono- o polisustituidos, a menos que se especifique otra cosa. Se prefiere una sustitución con uno o con dos o con tres sustituyentes iguales o diferentes. Se da preferencia particular la sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes. Se da preferencia muy particular la sustitución con un sustituyente.
- 20 En el contexto de la presente invención, se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que
- R^1 representa alquilo-(C₁-C₆) que puede estar de mono- a trisustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie flúor, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, cicloalquilo-(C₃-C₆) y fenilo,
- en donde cicloalquilo-(C₃-C₆) puede estar sustituido hasta dos veces con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie flúor, metilo, trifluorometilo, etilo e hidroxilo
- 25 y
- en donde fenilo puede estar sustituido hasta dos veces con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y aminocarbonilo,
- o
- 30 R^1 representa alqueno-(C₂-C₆)
- o
- representa cicloalquilo-(C₃-C₆) que puede estar mono o disustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie flúor, metilo, trifluorometilo, etilo e hidroxilo,
- 35 Ar^1 representa fenilo o tienilo, cada uno de los cuales puede estar mono o disustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, etilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi y etoxi,
- L^1 representa el grupo -CH₂- o -SO₂-,
- Q representa un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene hasta tres heteroátomos en el anillo de la serie N, O y/o S o un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene hasta dos átomos de nitrógeno en el anillo, o
- 40 representa un anillo fenilo eventualmente sustituido de fórmula



- en la que
- * señala el sitio de unión con el grupo L^1
- 45 y
- ** señala el sitio de unión con el grupo L^2 ,
- y
- R^{2A} significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, carbamoiloximetilo,

hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo o terc-butilaminocarbonilo,

5 R^2 representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₆), fenilo, alcoxi-(C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-(C₁-C₄), aminocarbonilo y mono-alquilaminocarbonilo-(C₁-C₄),
 en donde el sustituyente alquilo-(C₁-C₄) por su parte, puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi-(C₁-C₄), carbamoiloxi, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-(C₁-C₄) o aminocarbonilo o hasta tres veces con flúor
 y
 en donde el sustituyente fenilo por su parte, puede estar sustituido con flúor, cloro, metilo o trifluorometilo,

10 n representa el número 0 o 1,

15 L^2 representa un enlace o representa un grupo de la fórmula $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$ en la que
 R^{3A} significa hidrógeno o metilo,
 R^{3B} significa hidrógeno, alquilo-(C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-(C₁-C₄) o aminocarbonilo,
 en donde alquilo-(C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo o carbamoiloxi,
 y
 p significa el número 1 o 2,
 en donde en el caso de que el grupo $-CR^{3A}R^{3B}-$ aparezca dos veces, los significados individuales de R^{3A} y R^{3B} pueden ser en cada caso iguales o diferentes, y

20 Ar^2 representa fenilo que puede estar mono o disustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo-(C₁-C₄), metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y etoxi,

y sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Una forma de realización particular de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

25 R^1 representa alquilo-(C₁-C₄) que puede estar mono o disustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie flúor, trifluorometilo, oxo e hidroxilo, o representa alilo o ciclopropilo,

y sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Una forma de realización particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

30 Ar^1 representa fenilo o tienilo, cada uno de los cuales está sustituido con un radical seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, etilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi y etoxi,

y sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

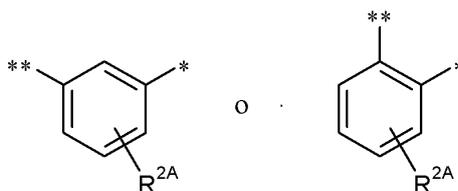
Una forma de realización particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

35 Ar^2 representa fenilo que está mono- o disustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo-(C₁-C₄), metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y etoxi,

y sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Una forma de realización particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

40 Q representa un anillo fenilo opcionalmente sustituido de la fórmula



en la que

* señala el sitio de unión con el grupo L^1

y

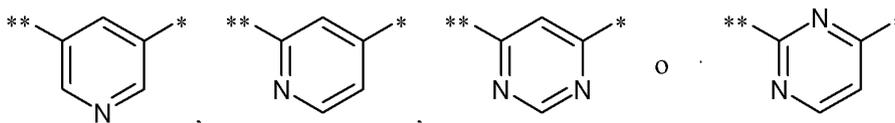
** señala el sitio de unión con el grupo L², y

R^{2A} significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, carbamoiloximetilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo o *terc*-butilaminocarbonilo,

y sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

- 5 Una forma de realización particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

Q representa un anillo piridilo o pirimidinilo de la fórmula

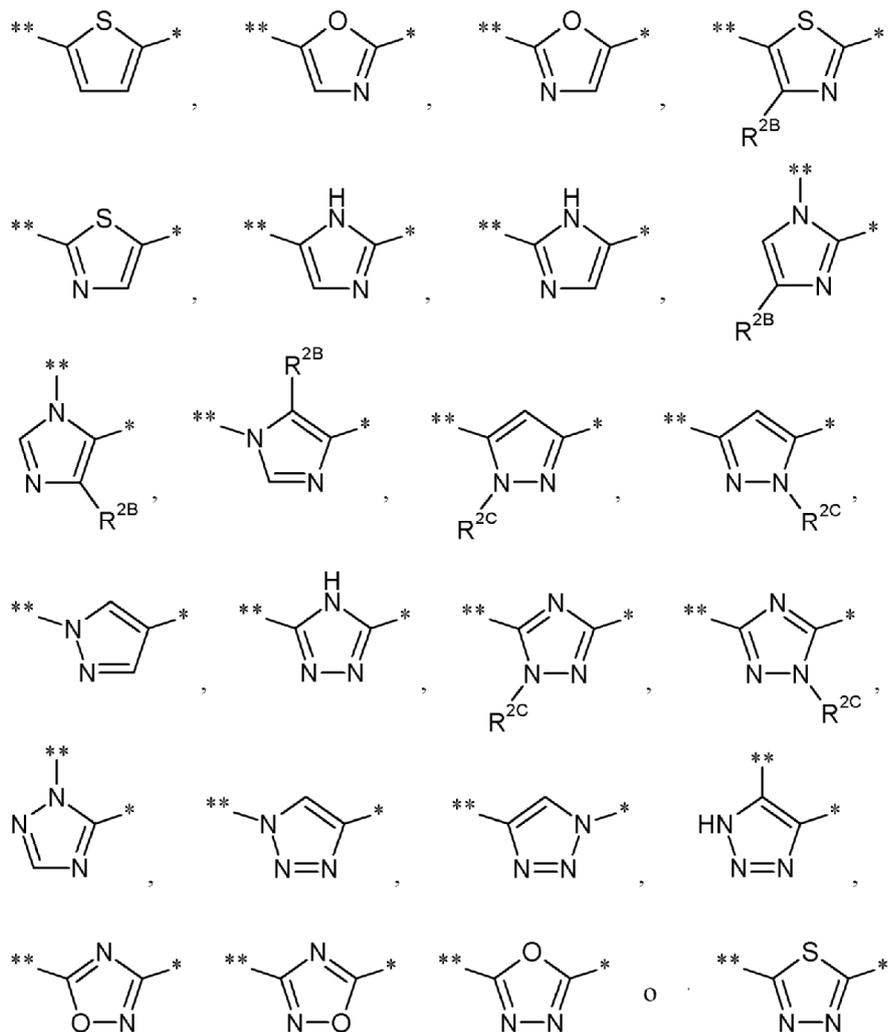


- 10 en las que
* señala el sitio de unión con el grupo L¹ y
** señala el sitio de unión con el grupo L²,

y sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Una forma de realización particular adicional de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

- 15 Q representa un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros de la fórmula



en las que

* señala el sitio de unión con el grupo L¹ y

** señala el sitio de unión con el grupo L²,

R^{2B} significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo y

5 R^{2C} significa hidrógeno o metilo que puede estar sustituido con hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo o aminocarbonilo,

y sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Se da preferencia particular en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula (I) en la que

10 R¹ representa alquilo-(C₁-C₄) que puede estar mono o disustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie flúor, trifluorometilo, oxo, hidroxilo y fenilo,

en el que el fenilo por su parte puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo,

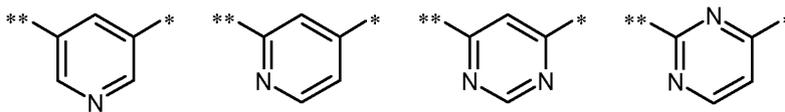
o

representa alilo o ciclopropilo,

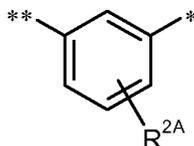
15 Ar¹ representa fenilo o tienilo, cada uno de los cuales está sustituido con un radical seleccionado de la serie flúor y cloro,

L¹ representa el grupo -CH₂-,

Q representa un anillo piridilo, pirimidinilo o fenilo opcionalmente sustituido de la fórmula

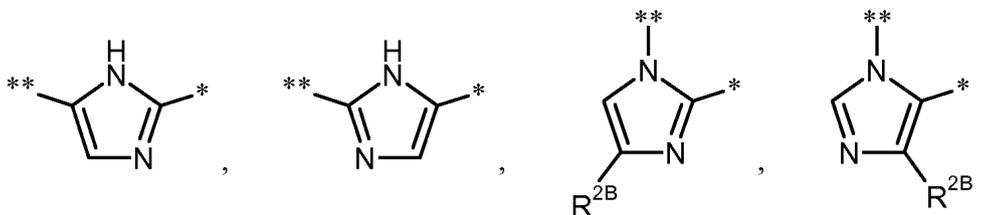
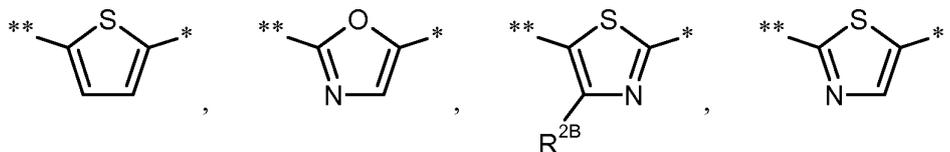


20 o

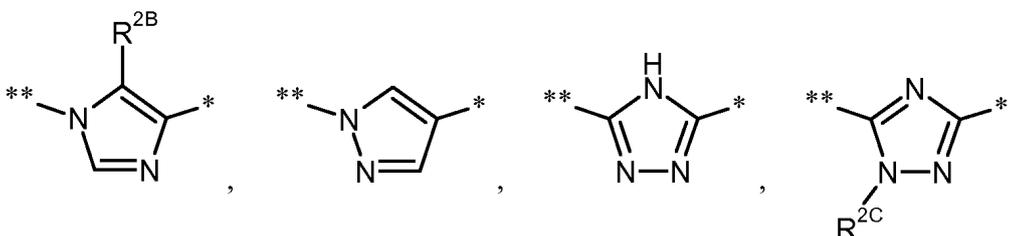


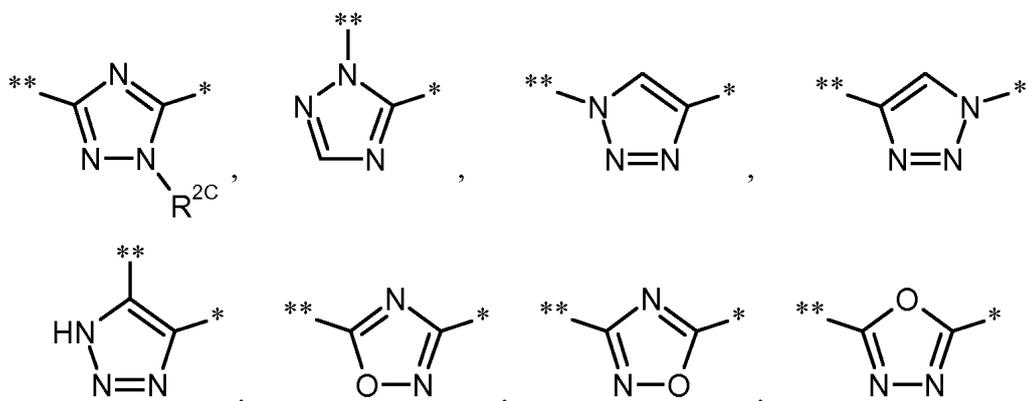
o

representa un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido de la fórmula

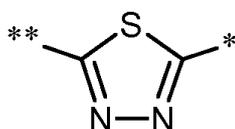


25





o



5 en las que

* señala el sitio de unión con el grupo L¹
y

** señala el sitio de unión con el grupo L²,

10 R^{2A} significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, carbamoiloximetilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo o *terc*-butilaminocarbonilo,

R^{2B} significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo
y

15 R^{2C} significa hidrógeno o metilo que puede estar sustituido con hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo o aminocarbonilo,

L² representa un enlace o el grupo -CH₂-
y

Ar² representa fenilo que está mono- o disustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

20 y sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

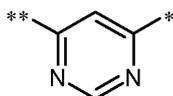
Se da preferencia muy particular en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ representa alquilo-(C₁-C₄) que puede estar mono o disustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie flúor, trifluorometilo e hidroxilo, o representa ciclopropilo,

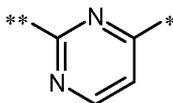
25 Ar¹ representa *p*-clorofenilo,

L¹ representa el grupo -CH₂-,

Q representa un anillo pirimidinilo de la fórmula

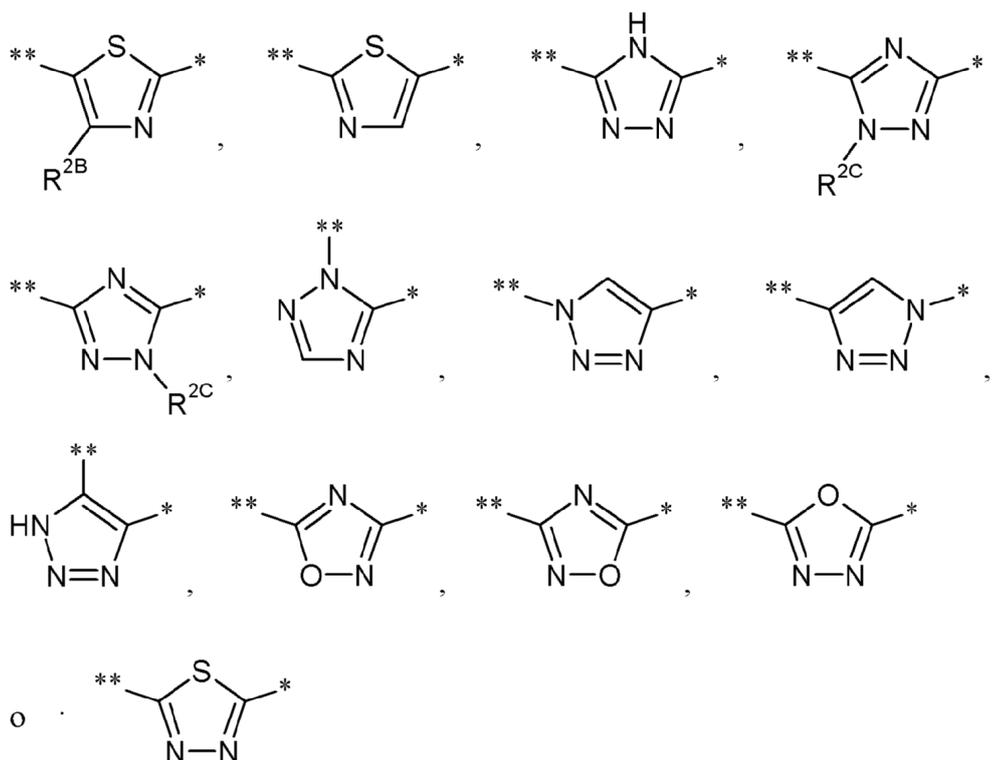


o



30

o
representa un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido de la fórmula



en las que

* señala el sitio de unión con el grupo L^1 y

** señala el sitio de unión con el grupo L^2 ,

R^{2B} significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo

y

R^{2C} significa hidrógeno o metilo que puede estar sustituido con hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo o aminocarbonilo,

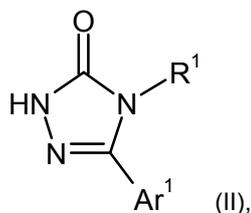
L^2 representa un enlace o el grupo $-CH_2-$ y

Ar^2 representa fenilo que está mono- o disustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

y sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

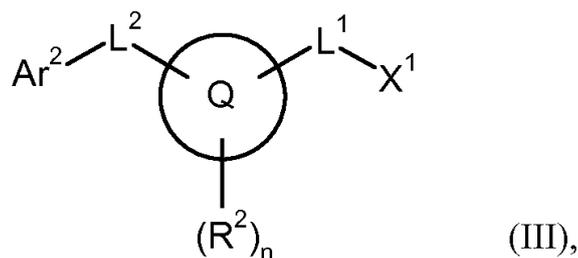
Las definiciones de radicales indicados específicamente en las combinaciones respectivas o combinaciones preferentes de radicales se reemplazan según se desee independientemente de las combinaciones particulares indicadas de los radicales también por definiciones de restos de otras combinaciones. Se prefieren muy particularmente combinaciones de dos o más de los intervalos preferentes mencionados anteriormente.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado porque un derivado de 5-aryl-1,2,4-triazolona de la fórmula (II)



en la que Ar^1 y R^1 tienen los significados indicados anteriormente, se hace reaccionar en presencia de una base

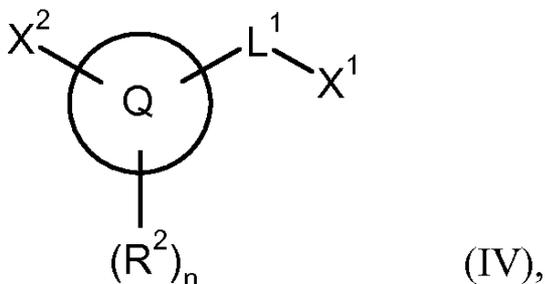
[A] con un compuesto de la fórmula (III)



en la que Ar^2 , L^1 , L^2 , Q , R^2 y n tienen los significados indicados anteriormente y

X^1 representa un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato, para dar un compuesto de la fórmula (I)

- 5 o
 [B] en una alternativa en el caso de que L^2 en la fórmula (I) represente un enlace y el grupo Ar^2 esté unido a un átomo de carbono del anillo Q , con un compuesto de la fórmula (IV)



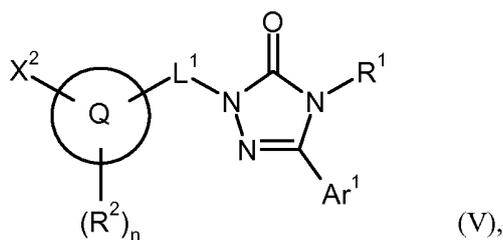
10 en la que L^1 , Q , R^2 y n tienen los significados indicados anteriormente,

X^1 representa un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato

y

X^2 representa un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, mesilato o triflato, que está unido a un átomo de carbono del anillo Q ,

15 para dar un producto intermedio de la fórmula (V)



en la que Ar^1 , L^1 , Q , R^1 , R^2 , X^2 y n tienen los significados indicados anteriormente, y después este se acopla en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado con un compuesto de la fórmula (VI)

20 Ar^2-M (VI),

en la que Ar^2 tiene el significado indicado anteriormente y

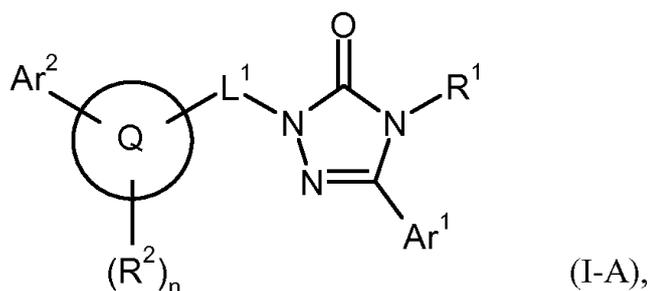
M representa un grupo de la fórmula $-B(OR^4)_2$, $-MgHal$, $-ZnHal$ o $-Sn(R^5)_3$ en la que

Hal significa halógeno, en particular cloro, bromo o yodo,

R^4 significa hidrógeno o alquilo-(C_1-C_4) o ambos radicales R^4 están unidos entre sí y forman juntos un puente $-(CH_2)_2-$, $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3-$ o $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$

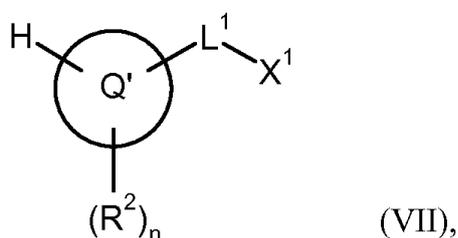
25 y
 R^5 significa alquilo-(C_1-C_4),

para dar un compuesto de la fórmula (I-A)



en la que Ar¹, Ar², L¹, Q, R¹, R² y n tienen los significados indicados anteriormente,

o
 [C] en una alternativa en el caso de que L² en la fórmula (I) represente el grupo $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$, como se ha
 5 definido anteriormente, y esté unido a un átomo de nitrógeno del anillo Q,
 con un compuesto de la fórmula (VII)



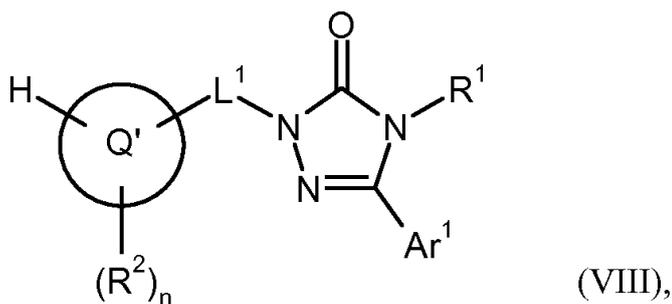
en la que L¹, R² y n tienen los significados indicados anteriormente,

10 Q' representa un anillo heteroarilo de 5 miembros, como se ha definido anteriormente en Q, que contiene un
 átomo de nitrógeno en el anillo trivalente unido al átomo de hidrógeno indicado,

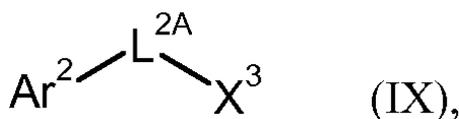
y

X¹ representa un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato,

para dar un producto intermedio de la fórmula (VIII)



15 en la que Ar¹, L¹, Q', R¹, R² y n tienen los significados indicados anteriormente,
 y después éste se N-alquila en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (IX)



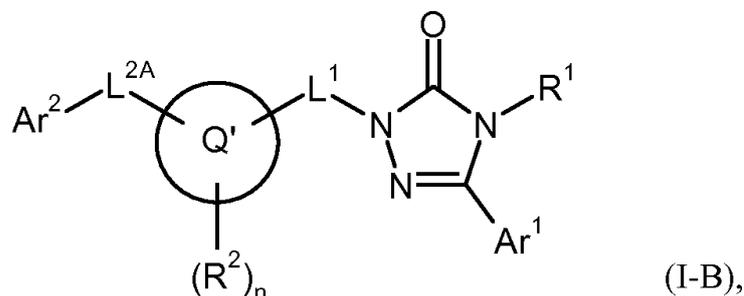
en la que Ar² tiene el significado dado anteriormente,

L^{2A} representa el grupo $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$, como se ha definido anteriormente,

20 y

X³ representa un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato,

para dar un compuesto de la fórmula (I-B)



en la que Ar^1 , Ar^2 , L^1 , L^{2A} , Q' , R^1 , R^2 y n tienen los significados indicados anteriormente,

5 y los compuestos así obtenidos de la fórmula (I), (I-A) o (I-B) se separan opcionalmente en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se convierten con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Los disolventes inertes para las etapas de procedimiento (II) + (III) \rightarrow (I), (II) + (IV) \rightarrow (V), (II) + (VII) \rightarrow (VIII) y (VIII) + (IX) \rightarrow (I-B) son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno o clorobenceno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil *tert*-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o bis-(2-metoxietil) éter, hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, o disolventes apróticos dipolares, tales como acetona, metil etil cetona, acetato de etilo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidinona (NMP) o piridina. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia al uso de tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetona o dimetilformamida.

Como bases para las etapas de procedimiento (II) + (III) \rightarrow (I), (II) + (IV) \rightarrow (V), (II) + (VII) \rightarrow (VIII) y (VIII) + (IX) \rightarrow (I-B) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas convencionales. Éstas incluyen preferentemente hidróxidos alcalinos, tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de calcio o carbonato de cesio, alcóxidos alcalinos, tales como metóxido sódico o metóxido potásico, etóxido sódico o etóxido potásico o *tert*-butóxido sódico o *tert*-butóxido potásico, hidruros alcalinos, tales como hidruro sódico o hidruro potásico, amidas, tales como amida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio o bis(trimetilsilil)amida potásica o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas, tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO[®]). Se da preferencia al uso de carbonato potásico o carbonato de cesio o hidruro sódico.

En el presente documento, la base se usa en una cantidad de 1 a 5 mol, preferentemente en una cantidad de 1 a 2,5 mol, sobre la base de 1 mol del compuesto de la fórmula (II) o (VIII). Estas etapas de procedimiento pueden realizarse opcionalmente de una manera ventajosa con adición de catalizadores de alquilación, tales como, por ejemplo, bromuro de litio, yoduro sódico, bromuro de tetra-*n*-butilamonio o cloruro de benciltrietilamonio. Las reacciones se realizan generalmente en un intervalo de temperaturas de -20 °C a +150 °C, preferentemente a de 0 °C a +80 °C. Las reacciones pueden realizarse a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (0,5 a 5 bar)); en general se trabaja a presión atmosférica.

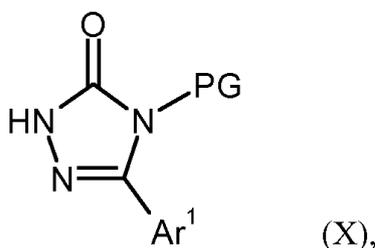
Como disolventes inertes para la etapa de procedimiento (V) + (VI) \rightarrow (I-A) son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil *tert*-butil éter, 1,2-dimetoxietano, bis-(2-metoxietil) éter, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, o disolventes apróticos polares, tales como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidinona (NMP) o piridina. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia al uso de tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o dimetilformamida.

La reacción de acoplamiento (V) + (VI) \rightarrow (I-A) se realiza generalmente con la ayuda de un catalizador de metal de transición. Son adecuados para este propósito catalizadores de cobre, tales como, por ejemplo, yoduro de cobre (I), y en particular, catalizadores de paladio, tales como, por ejemplo, paladio sobre carbono activado, acetato de paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), opcionalmente junto con ligandos de fosfano adicionales, tales como tri-*tert*-butilfosfina, 2-diciclohexilfosfinitro-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, dicitlohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)-bifenil-2-il]fosfano (XPHOS) o 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (xantphos) [consúltese, por ejemplo, J. Hassan *et al.*, Chem. Rev. 102, 1359-1469 (2002); V. Farina, V. Krishnamurthy y W.J. Scott, en: The Stille Reaction, Wiley, Nueva York, 1998].

5 El acoplamiento con un boronato de arilo [M = B(OR⁴)₂; "acoplamiento de Suzuki"] se realiza generalmente con adición de una base inorgánica. Son adecuados para este propósito en particular, carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, hidrogenofosfatos, acetatos o fluoruros alcalinos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, fosfato tripotásico, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato dipotásico, acetato sódico, acetato potásico, fluoruro potásico y fluoruro de cesio. Dichas bases también pueden emplearse en forma de sus soluciones acuosas. Se da preferencia al uso de carbonato sódico o carbonato potásico o fosfato tripotásico.

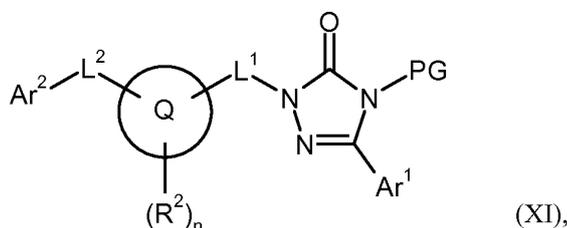
10 La etapa de procedimiento (V) + (VI) → (I-A) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +200 °C, preferentemente a de +60 °C a +150 °C, a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible realizar la reacción a presión reducida o elevada (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (0,5 a 5 bar)). Puede ser opcionalmente ventajoso realizar la reacción con radiación de microondas.

En una variante particular del procedimiento [A] descrito anteriormente, también pueden prepararse opcionalmente compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención haciendo reaccionar inicialmente, en lugar del compuesto (II), un derivado de 1,2,4-triazolona protegido temporalmente de la fórmula (X)

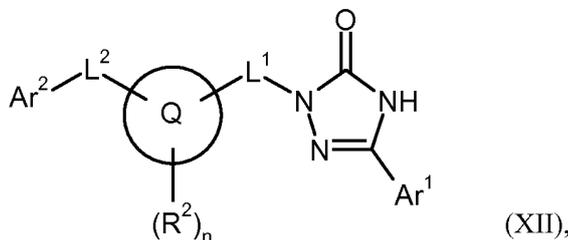


en la que Ar¹ tiene el significado indicado anteriormente
y

PG representa un grupo protector adecuado, tal como, por ejemplo, alilo o *p*-metoxibencilo, con un compuesto de la fórmula (III); el producto resultante según esto de la fórmula (XI)



en la que Ar¹, Ar², L¹, L², PG, Q, R² y n tienen los significados indicados anteriormente, después, tras la retirada del grupo protector que da el compuesto de la fórmula (XII)



en la que Ar¹, Ar², L¹, L², Q, R² y n tienen los significados indicados anteriormente,

25 puede convertirse por reacción inducida por base con un compuesto de la fórmula (XIII)



en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente y

X⁴ representa un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato, en compuestos correspondientes de la fórmula (I).

Una transformación análoga $PG \rightarrow R^1$ también puede tener lugar opcionalmente durante las variantes del procedimiento [B] y [C] descritas anteriormente, en cada caso a partir de la ariltriazolona protegida (X).

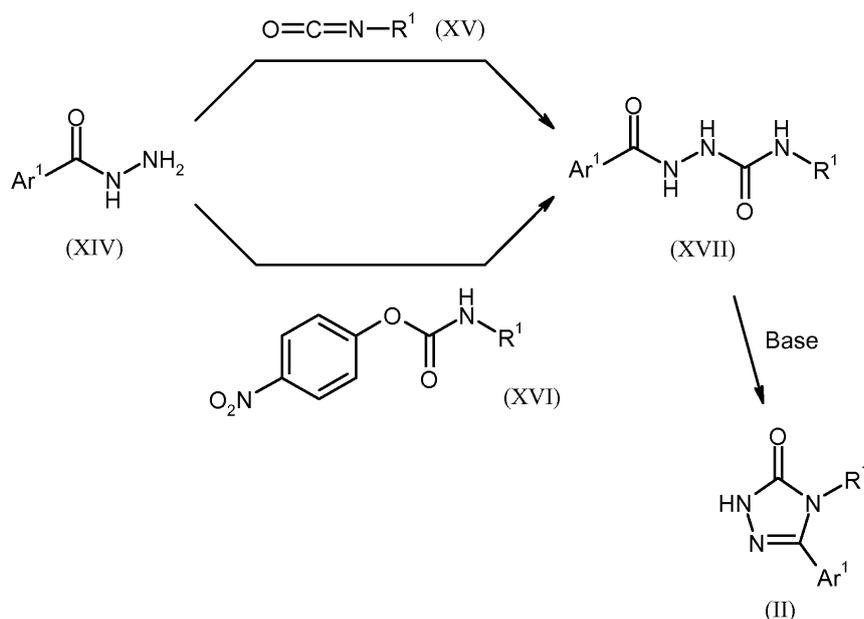
5 Algunos de los compuestos de la fórmula (XI) que están protegidos con PG de esta manera también pueden tener actividad antagonística de vasopresina significativa y por lo tanto también se incluyen en el alcance de la presente invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I).

10 La introducción y retirada del grupo protector PG se realiza por procedimientos convencionales de la bibliografía [véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999]. Por lo tanto, el grupo alilo se retira preferentemente con la ayuda de ácido fórmico, en presencia del catalizador de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base de amina, tal como trietilamina. La retirada del grupo protector de *p*-metoxibencilo se realiza preferentemente con la ayuda de ácidos fuertes, tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, u oxidativamente, por ejemplo, por tratamiento con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) o nitrato amónico de cerio (IV).

15 La reacción posterior (XII) + (XIII) \rightarrow (I) se realiza de manera análoga a la etapa de procedimiento (II) + (III) \rightarrow (I) descrita anteriormente. En este caso como disolventes inertes se tienen en consideración preferentemente acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno, tetrahidrofurano, dimetil éter de glicol y mezclas de los mismos. Como base se usa preferentemente hidruro sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio. La reacción se realiza generalmente a presión atmosférica, en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +150 °C, preferentemente a de +20 °C a +80 °C.

20 Los derivados de 1,2,4-triazolona de la fórmula (II) pueden prepararse partiendo de carbohidrazidas de la fórmula (XIV) por reacción con isocianatos de la fórmula (XV) o carbamatos de nitrofenilo de la fórmula (XVI) y posterior ciclación inducida por base de los intermedios de hidrazinacarboxamida (XVII) (véase Esquema 1):

Esquema 1

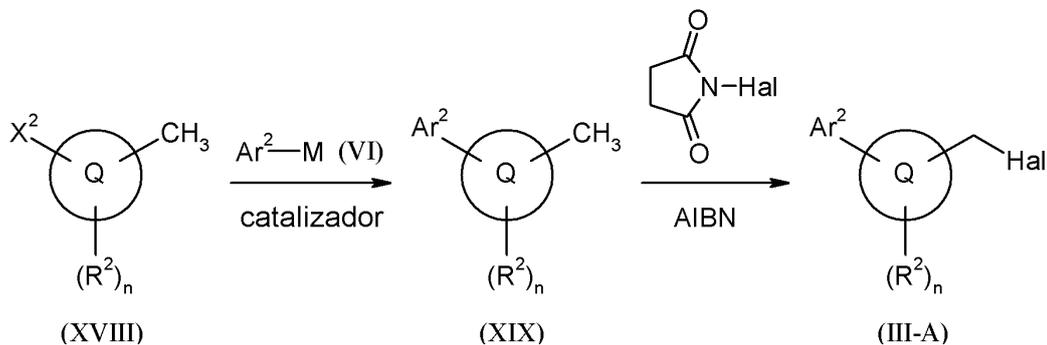


25 De una manera análoga, también es posible obtener derivados de 1,2,4-triazolona protegida temporalmente de la fórmula (X), en particular aquellos en los que PG representa alilo o *p*-metoxibencilo.

Los compuestos de la fórmula (III) en la que L^1 representa $-CH_2-$ y L^2 representa un enlace pueden prepararse, por ejemplo, de manera análoga al procedimiento [B] descrito anteriormente por acoplamiento catalizado por metal de transición del compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (XVIII) y posterior halogenación por radicales del producto intermedio (XIX) (Esquema 2):

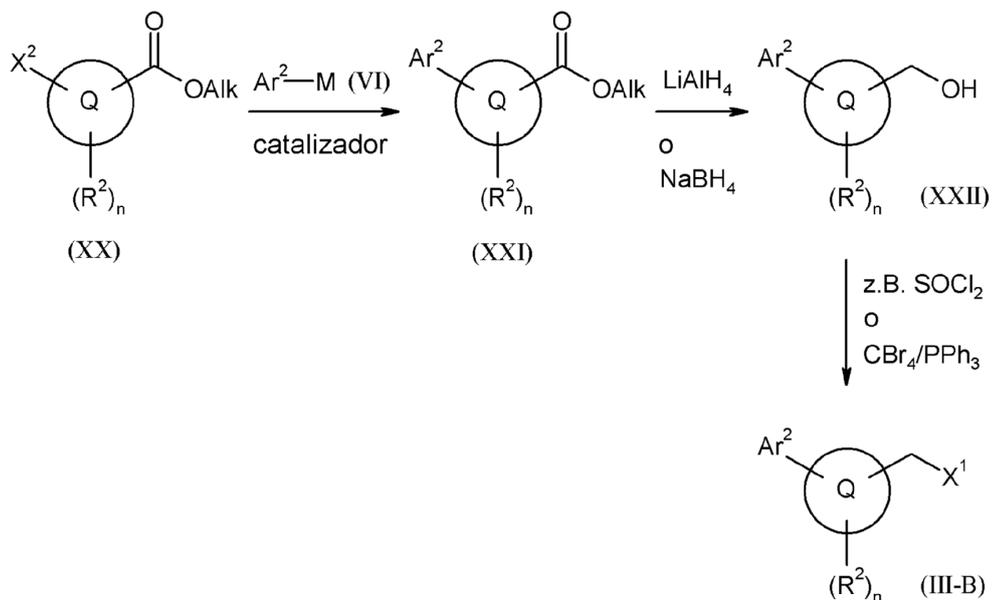
30

Esquema 2



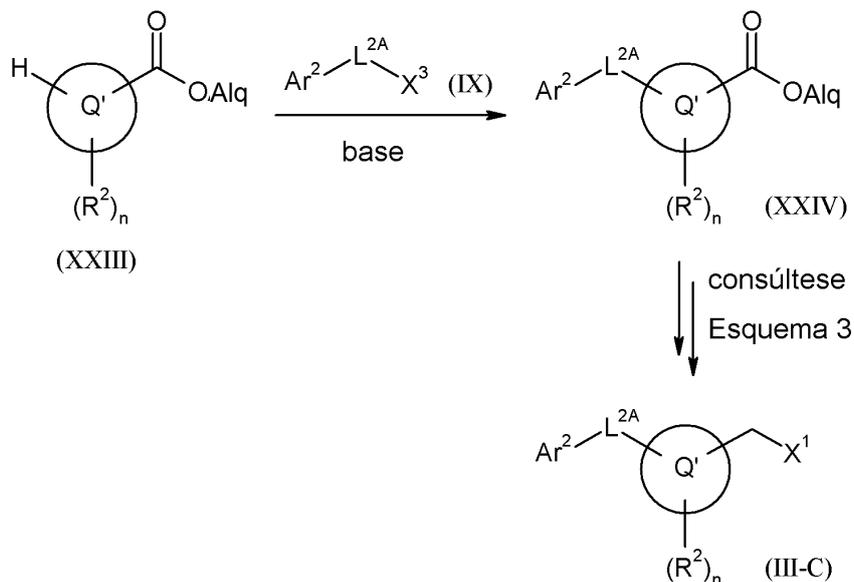
5 En una variante de este procedimiento, el acoplamiento se realiza con un derivado de éster de la fórmula (XX); la reducción posterior en el alcohol primario de la fórmula (XXII) y conversión convencional, de acuerdo con la bibliografía, de la función hidroxilo en un grupo saliente da el compuesto correspondiente de la fórmula (III-B) (Esquema 3):

Esquema 3



10 De una manera similar, es posible preparar compuestos de la fórmula (III) en la que L^1 representa $-CH_2-$ y L^2 representa el grupo $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$, que está unido a un átomo de nitrógeno del anillo Q a partir de ésteres carboxílicos correspondientes de la fórmula (XXIV) que por su parte pueden obtenerse de manera análoga al procedimiento [C] descrito anteriormente (véase Esquema 4):

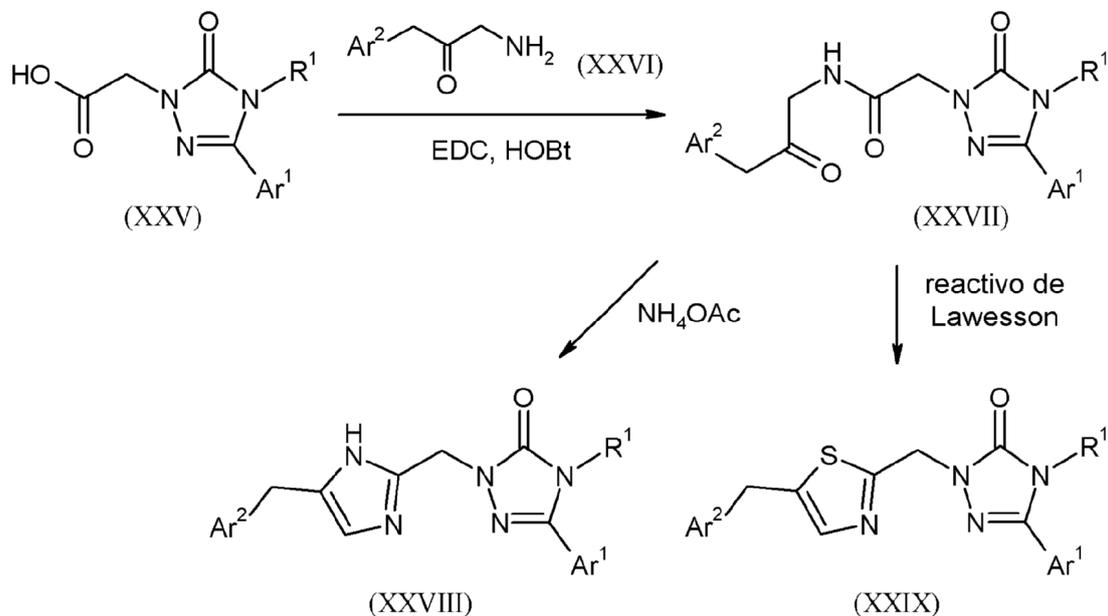
Esquema 4



5 Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención en donde el anillo Q representa un anillo heteroarilo de 5 miembros también pueden prepararse opcionalmente de manera similar a procedimientos conocidos a partir de la bibliografía mediante una síntesis *de novo* del sistema heteroarilo en cuestión. Dichas rutas de procedimiento pueden ilustrarse de una manera ilustrativa mediante los siguientes Esquemas de Reacción 5-10:

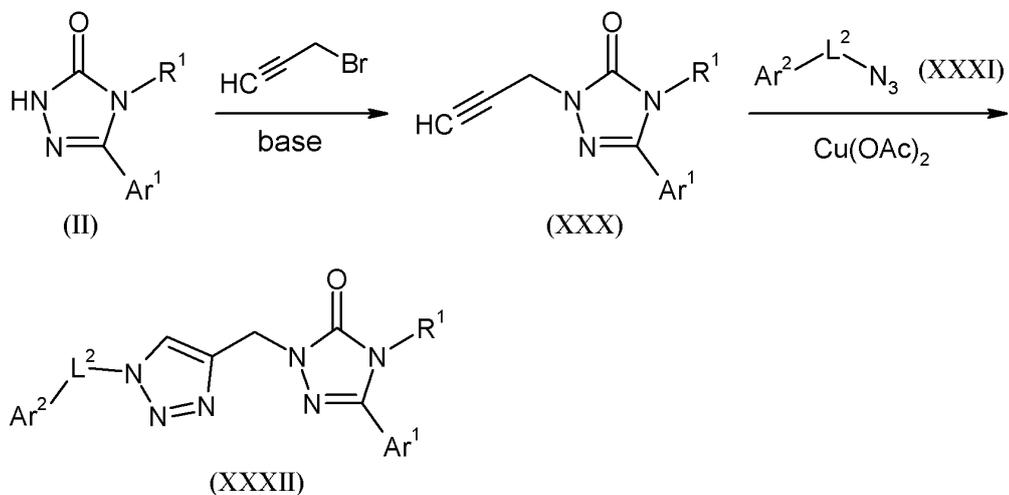
Esquema 5

Q = imidazolilo o tiazolilo



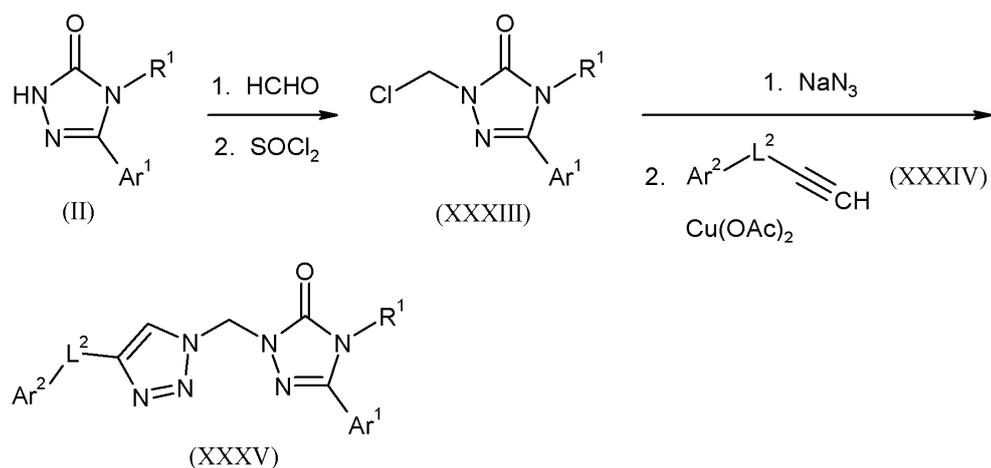
Esquema 6

Q = 1,2,3-triazolilo



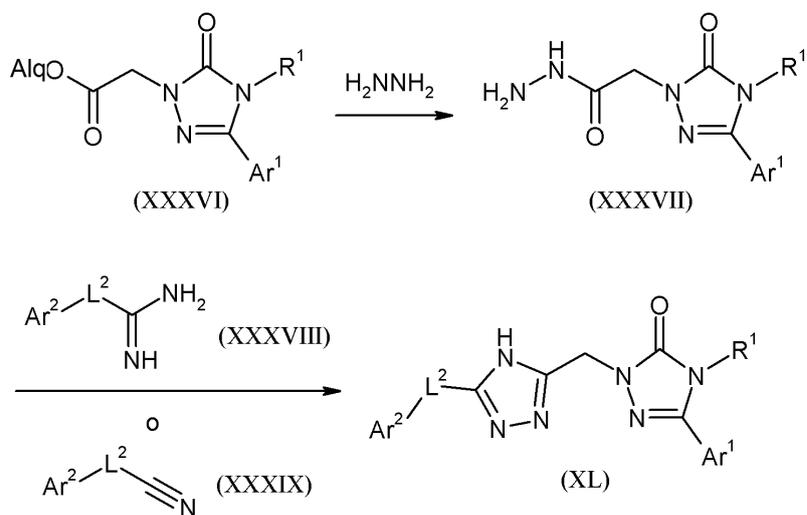
Esquema 7

Q = 1,2,3-triazolilo (regioisómero)



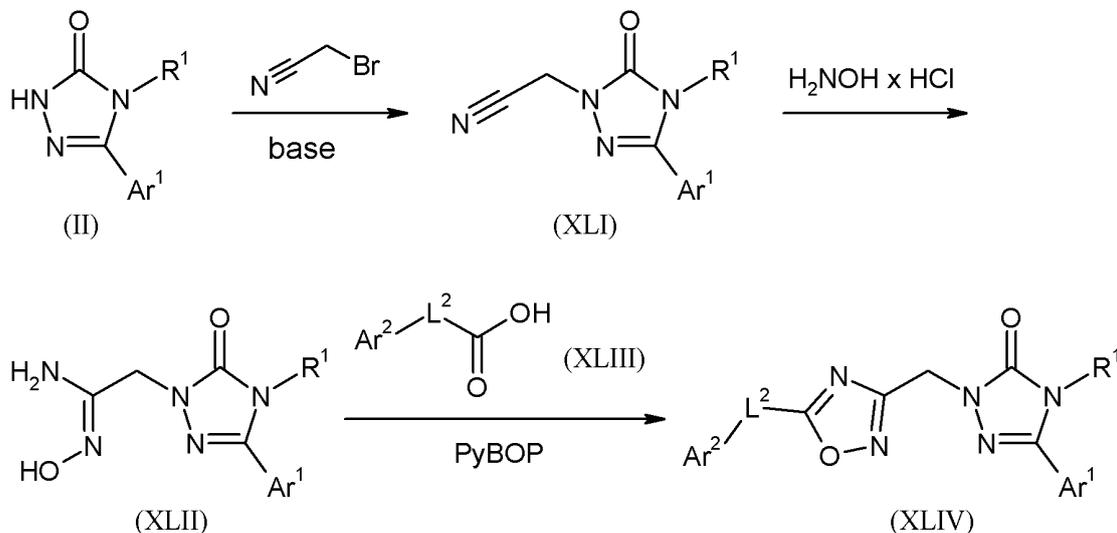
5 Esquema 8

Q = 1,2,4-triazolilo



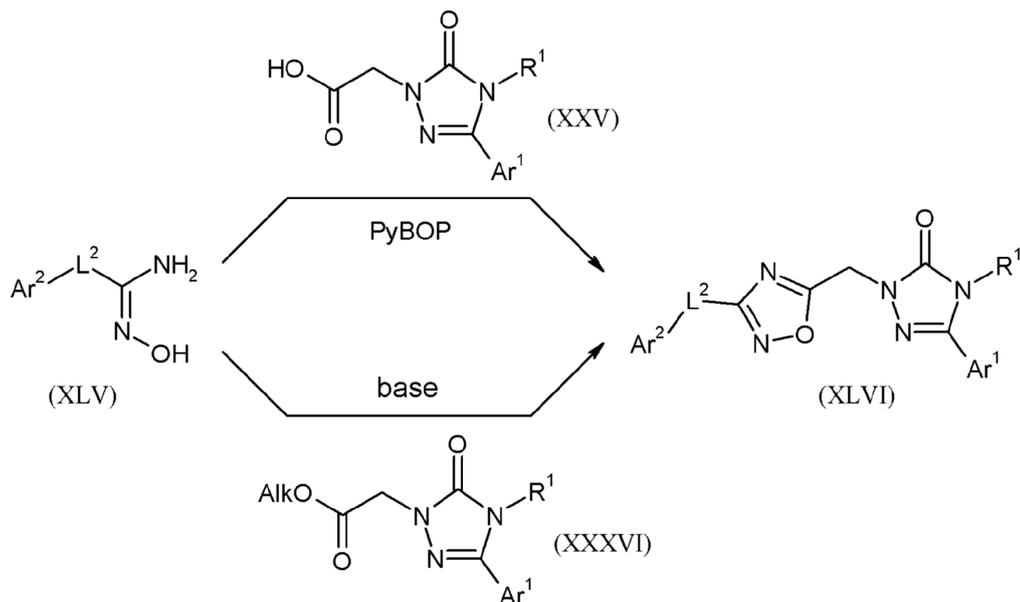
Esquema 9

Q = 1,2,4-oxadiazolilo



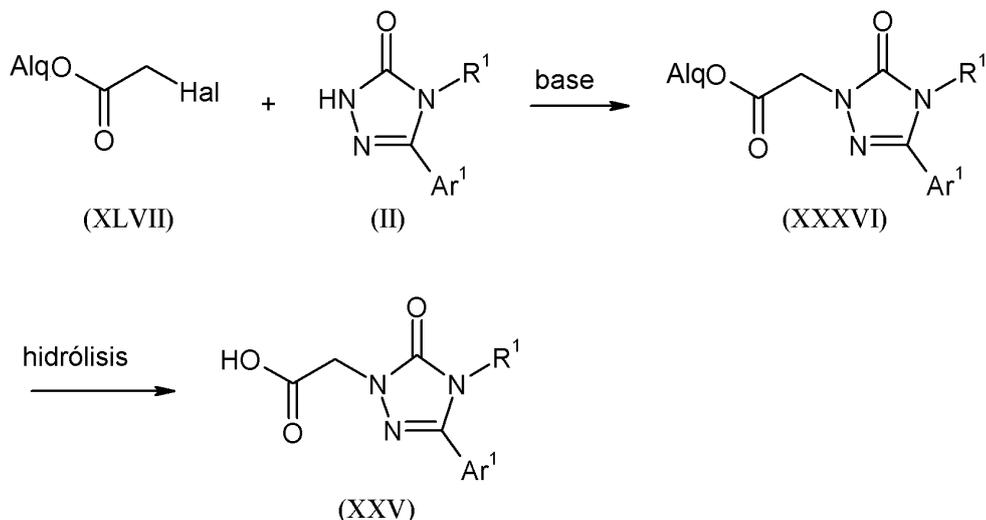
Esquema 10

Q = 1,2,4-oxadiazolilo (regioisómero)



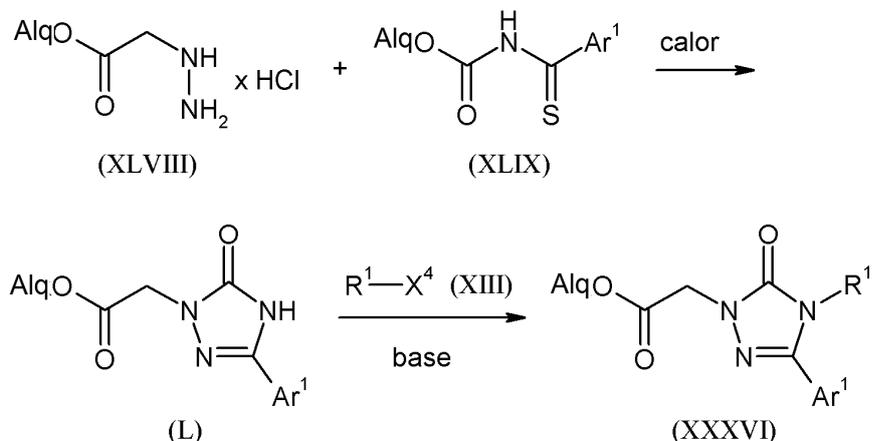
- 5 También pueden prepararse compuestos adicionales de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, si fuera conveniente, por conversión de los grupos funcionales de radicales individuales y sustituyentes, en particular los que se enumeran en R¹, R², Ar¹ y Ar², partiendo de otros compuestos de la fórmula (I) obtenidos por los procedimientos anteriores. Estas conversiones se realizan por procedimientos convencionales familiares para el experto en la materia e incluyen, por ejemplo, reacciones, tales como, reacciones de sustitución nucleófilas o electrófilas,
- 10 reacciones de acoplamiento mediadas por metal de transición (por ejemplo la reacción de Suzuki o Heck), oxidación, reducción, hidrogenación, alquilación, acilación, aminación, hidroxilación, eterificación, escisión de éter e hidrólisis, formación de nitrilos, carboxamidas, sulfonamidas, carbamatos y ureas, y la introducción y retirada de grupos protectores temporales [consúltese también la preparación de los ejemplos de realización descritos en detalle en la parte experimental posterior].
- 15 Los productos intermedios de la fórmula (XXXVI) pueden prepararse de una manera simple por alquilación inducida por base de las 5-aryl-1,2,4-triazol-3-onas de la fórmula (II) con ésteres haloacéticos de la fórmula (XLVII); los ácidos carboxílicos correspondientes de la fórmula (XXV) pueden obtenerse por hidrólisis de éster posterior (véase Esquema 11):

Esquema 11



5 Como alternativa, los compuestos de la fórmula (XXXVI) también pueden prepararse a partir de *N*-(alcoxicarbonil)arilitioamidas de la fórmula (XLIX), que se conocen de la bibliografía [véase, por ejemplo, M. Arnsward, W.P. Neumann, J. Org. Chem. 58 (25), 7022-7028 (1993); E.P. Papadopoulos, J. Org. Chem. 41 (6), 962-965 (1976)], por reacción con ésteres hidrazinoacéticos de la fórmula (XLVIII) y alquilación posterior en N-4 de la triazolona (L) (Esquema 12):

Esquema 12



10 Una separación de los compuestos de acuerdo con la invención en los enantiómeros y/o diastereómeros correspondientes puede tener lugar, dependiendo de la utilidad, también ya en la etapa de productos intermedios individuales, como se ha enumerado anteriormente, haciéndose reaccionar posteriormente estos productos intermedios después de forma separada de acuerdo con las etapas de procedimiento descritas anteriormente. Dicha separación de los estereoisómeros puede realizarse por procedimientos convencionales conocidos para el experto en la materia; se da preferencia al uso de procedimientos cromatográficos, en particular la cromatografía HPLC sobre una fase quiral o aquiral.

15 Los compuestos de las fórmulas (IV), (VI), (VII), (IX), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVIII), (XX), (XXIII), (XXVI), (XXXI), (XXXIV), (XXXVIII), (XXXIX), (XLIII), (XLV), (XLVII), (XLVIII) y (XLIX) están disponibles en el mercado o se describen como tales en la bibliografía, o pueden prepararse de una manera evidente para el experto en la materia de manera análoga a los procedimientos publicados en la bibliografía. También pueden encontrarse numerosos procedimientos detallados y referencias bibliográficas para preparar los materiales de partida en la Parte Experimental en la sección sobre la preparación de los materiales de partida y productos intermedios.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para la prevención y/o el tratamiento de diversas enfermedades y estados por causa de enfermedad en seres humanos y animales.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención son potentes antagonistas selectivos del receptor V1a, V2 o V1a/V2

dual, que inhiben la actividad de la vasopresina *in vitro* e *in vivo*. Además, los compuestos de acuerdo con la invención también actúan como antagonistas en el receptor de oxitocina relacionado.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. A este respecto, pueden mencionarse por ejemplo y preferentemente las siguientes como indicaciones diana: insuficiencia cardiaca aguda y crónica, hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, shock, arteriosclerosis, arritmias auricular y ventricular, ataques transitorios e isquémicos, apoplejía, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, trastornos periféricos de la circulación, hipertensión pulmonar arterial, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, trombosis, enfermedades tromboembólicas, formación de edema tal como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema relacionado con insuficiencia cardiaca, y restenosis tal como después de tratamientos de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de derivación.

15 En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardiaca también incluye formas de enfermedad más específicas o relacionadas tales como insuficiencia cardiaca derecha, insuficiencia cardiaca izquierda, insuficiencia global, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, defectos congénitos del corazón, defectos de las válvulas cardíacas, insuficiencia cardiaca con defectos de las válvulas cardíacas, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis de la válvula tricúspide, insuficiencia de la válvula tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos combinados de las válvulas cardíacas, inflamación del músculo cardiaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardiaca diabética, miocardiopatía tóxica por alcohol, enfermedades cardíacas por almacenamiento, insuficiencia cardiaca diastólica y insuficiencia cardiaca sistólica.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para su uso como diuréticos para el tratamiento de edemas y en trastornos de electrolitos, en particular en hiponatremia hipervolémica y euvolémica.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (PCKD) y el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para la prevención y/o el tratamiento de cirrosis hepática, ascitis, diabetes mellitus y complicaciones diabéticas tales como, por ejemplo, neuropatía y nefropatía, fallo renal agudo y crónico e insuficiencia renal crónica.

30 Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, tales como estados de ansiedad y depresión, de glaucoma y de cáncer, en particular de tumores pulmonares.

35 Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades asmáticas, enfermedades obstructivas crónicas del tracto respiratorio (COPD), afecciones por dolor, hipertrofias prostáticas, incontinencia, inflamación de la vejiga, vejiga hiperactiva, enfermedades de las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, feocromocitoma y apoplejía suprarrenal, enfermedades del intestino tales como, por ejemplo, enfermedad de Crohn y diarrea, de trastornos menstruales tales como, por ejemplo, dismenorrea o de endometriosis.

40 En virtud de su perfil de actividad, los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas, y el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

45 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

50 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse solos o, si es necesario, en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos para combinación adecuados para esto, pueden mencionarse por ejemplo y preferentemente los siguientes:

55 • nitratos orgánicos y donantes de NO, tales como, por ejemplo, nitroprusiato sódico, nitroglicerina, mononitrato de

isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO para inhalación;

- diuréticos, en particular diuréticos del asa y tiazidas y diuréticos tipo tiazida;
- compuestos activos inotrópicamente positivos, tales como, por ejemplo, glucósidos cardíacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos tales como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina y dobutamina;
- compuestos que inhiben la degradación del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y/o el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), tales como, por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, en particular inhibidores de PDE 5 tales como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo, e inhibidores de PDE 3 tales como amrinona y milrinona;
- péptidos natriuréticos tales como, por ejemplo, "péptido natriurético atrial" (ANP, anaritida), "péptido natriurético tipo B" o "péptido natriurético cerebral" (BNP, nesiritida), "péptido natriurético tipo C" (CNP) y urodilatina;
- sensibilizadores de calcio, tales como, por ejemplo y preferentemente levosimendán;
- activadores NO- y hemo-independientes de la guanilato ciclasa, tales como, en particular, cinaciguat y también los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- estimuladores NO-independientes, pero hemo-dependientes de guanilato ciclasa, tales como, en particular, riociguat y también los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- inhibidores de la elastasa humana de neutrófilos (HNE), tales como, por ejemplo, sivelestat o DX-890 (reltrán);
- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, tales como, por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa, en particular sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib;
- compuestos que influyen sobre el metabolismo energético del corazón, tales como, por ejemplo y preferentemente etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- agentes con acción antitrombótica, por ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
- principios activos que disminuyen la presión sanguínea, por ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopeptidasa, inhibidores de la endopeptidasa neutra, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes del receptor alfa, bloqueantes del receptor beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides e inhibidores de la rho-cinasa; y/o
- principios activos que modifican el metabolismo de las grasas, por ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como, por ejemplo y preferentemente inhibidores de la HMG-CoA reductasa o la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes poliméricos de ácido gálico, inhibidores de la reabsorción de ácido gálico y antagonistas de la lipoproteína(a).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético, tal como, por ejemplo y preferentemente furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclorometiazida, clorotalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorofenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.

Se entiende que agentes con acción antitrombótica preferentemente significa compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, tal como, por ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipyridamol.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, tal como, por ejemplo y preferentemente ximelagatrán, melagatrán, dabigatrán, bivalirudina o Clexane.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran

en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como, por ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.

5 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como, por ejemplo y preferentemente rivaroxabán, DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K, tal como, por ejemplo y preferentemente cumarina.

10 Se entiende que agentes que disminuyen la presión sanguínea preferentemente significa compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopeptidasa, inhibidores de endopeptidasa neutra, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes del receptor alfa, bloqueantes del receptor beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de la rho-cinasa y diuréticos.

15 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, tal como, por ejemplo y preferentemente nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.

20 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como, por ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, tal como, por ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.

25 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de vasopeptidasa o inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP), tal como, por ejemplo y preferentemente omapatrilat o AVE-7688.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, tal como, por ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.

30 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, tal como, por ejemplo y preferentemente aliskireno, SPP-600 o SPP-800.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueante del receptor alfa-1, tal como, por ejemplo y preferentemente prazosina.

35 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueante del receptor beta, tal como, por ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

40 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de mineralocorticoides, tal como, por ejemplo y preferentemente espironolactona, eplerenona, canrenona o canrenoato potásico.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la rho-cinasa, tal como, por ejemplo y preferentemente fasudilo, Y-27632, SLX-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049.

45 Se entiende que agentes que modifican el metabolismo de las grasas preferentemente significa compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa o de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción del colesterol, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa y antagonistas de lipoproteína(a).

50 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, tal como, por ejemplo y preferentemente torcetrapib, dalcetrapib, anacetrapib, BAY 60-5521 o vacuna CETP (CETi-1).

- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de tiroideo, tal como, por ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).
- 5 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa de la clase de las estatinas, tal como, por ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como, por ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como, por ejemplo y preferentemente avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, tal como, por ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como, por ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como, por ejemplo y preferentemente GW-501516 o BAY 68-5042.
- 20 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol, tal como, por ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.
- 25 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, tal como, por ejemplo y preferentemente orlistat.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un adsorbente polimérico de ácido biliar, tal como, por ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácido biliar, tal como, por ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como, por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), tal como, por ejemplo y preferentemente gemcabeno de calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.
- 35 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o más auxiliares inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y el uso de los mismos para los propósitos mencionados anteriormente.
- 40 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este propósito, pueden administrarse de un modo adecuado, tal como, por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, a la conjuntiva u ótica o en forma de un implante o endoprótesis vascular.
- Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.
- 45 Para administración oral, son adecuadas formas de administración que funcionan de acuerdo con el estado de la técnica, liberando los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o de una forma modificada, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, tal como, por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o de disolución retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad oral o películas/obleas, películas/líofilizados,
- 50 cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, bolitas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- La administración parenteral puede realizarse omitiendo una etapa de absorción (por ejemplo, administración

intravenosa, intra-arterial, intracardiaca, intramedular o intralumbal) o implicando absorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para administración parenteral incluyen entre otras preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

- 5 Para las otras vías de administración, son adecuadas, por ejemplo, formulaciones de inhalación (incluyendo inhaladores y nebulizadores en polvo), gotas, soluciones o pulverizaciones nasales, comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos de uso externo, implantes o endoprótesis.

Se prefiere la administración oral o parenteral, en particular administración oral e intravenosa.

- 15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en las formas de administración indicadas. Esto puede realizarse de un modo conocido per se mezclando con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos coadyuvantes incluyen entre otros vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, tales como, por ejemplo, óxido de hierro) y correctores del aroma y/o el olor.

- 20 En general, para conseguir resultados eficaces en administración parenteral, se ha descubierto que es ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal. En administración oral, la dosificación es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y especialmente de forma bastante preferente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

- 25 No obstante, a veces puede ser necesario desviarse de dichas cantidades, concretamente dependiendo del peso corporal, la vía de administración, la respuesta individual al principio activo, la naturaleza de la preparación y el tiempo o intervalo en que tiene lugar la administración. Por tanto, en algunos casos puede ser suficiente manejar menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe excederse el límite superior indicado. En el caso de administración de cantidades más grandes, puede ser recomendable dividir éstas en varias administraciones individuales durante todo el día.

Los siguientes ejemplos de realización ilustran la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

Salvo que se indique otra cosa, los porcentajes indicados en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso, las partes son partes en peso. Las proporciones de disolvente, proporciones de dilución e información de concentración acerca de soluciones de líquido/líquido se basan cada una en volumen.

35 A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

Ac	acetilo
AIBN	2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo
Alq	alquilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Ej.	Ejemplo
IQ	ionización química (en EM)
IQD	ionización química directa (en EM)
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del teórico (en rendimiento)
EDC	clorhidrato de <i>N</i> '-(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
ee	exceso enantiomérico
EA	acetato de etilo
equiv.	equivalente(s)
IEN	ionización por electronebulización (en EM)
CG/EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases
h	hora(s)
Hal	halógeno
HOBt	hidrato de 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
conc.	concentrado

CL/EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	hexametildisilazano de litio
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
MTBE	metil <i>terc</i> -butil éter
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
OAc	acetato
<i>p</i>	para
Ph	Fenilo
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio
cuant.	cuantitativo (en rendimiento)
rac	racémico / racemato
TA	temperatura ambiente
<i>T_r</i>	tiempo de retención (en HPLC)
THF	tetrahidrofurano
TMOF	ortoformiato de trimetilo
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	proporción en volumen (de una solución)

Procedimientos de CL/EM, CG/EM y HPLC:

Procedimiento 1 (CL/EM):

- 5 Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % \rightarrow 0,1 min A al 90 % \rightarrow 3,0 min A al 5 % \rightarrow 4,0 min A al 5 % \rightarrow 4,01 min A al 90 %; caudal: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (CL/EM):

- 10 Instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent Series 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 100 % \rightarrow 3,0 min A al 10 % \rightarrow 4,0 min A al 10 % \rightarrow 4,01 min A al 100 % (caudal 2,5 ml/min) \rightarrow 5,00 min A al 100 %; horno: 50 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL/EM):

- 15 Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % \rightarrow 0,1 min A al 90 % \rightarrow 1,5 min A al 10 % \rightarrow 2,2 min A al 10 %; caudal: 0,33 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL/EM):

- 20 Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 mm x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % \rightarrow 1,2 min A al 5 % \rightarrow 2,0 min A al 5 %; caudal: 0,40 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210-400 nm.

Procedimiento 5 (CL/EM):

- 25 Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,00 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % \rightarrow 2,5 min A al 30 % \rightarrow 3,0 min A al 5 % \rightarrow 4,5 min A al 5 %; caudal: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

- 30 Procedimiento 6 (CL/EM):

Tipo de instrumento de EM: Waters ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 100 % \rightarrow 3,0 min A al 10 % \rightarrow 4,0 min A al 10 % \rightarrow 4,1 min A al 100 % (caudal 2,5 ml/min); horno: 55 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

35

Procedimiento 7 (CL/EM):

Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % \rightarrow 2,5 min A al 30 % \rightarrow 3,0 min A al 5 % \rightarrow 4,5 min A al 5 %; caudal: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (CL/EM):

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 % de fuerza; gradiente: 0,0 min A al 100 % \rightarrow 0,2 min A al 100 % \rightarrow 2,9 min A al 30 % \rightarrow 3,1 min A al 10 % \rightarrow 5,5 min A al 10 %; caudal: 0,8 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9 (CL/EM):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % \rightarrow 2 min A al 65 % \rightarrow 4,5 min A al 5 % \rightarrow 6 min A al 5 %; caudal: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 10 (CL/EM):

Tipo de instrumento de EM: Waters ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % \rightarrow 2 min A al 65 % \rightarrow 4,5 min A al 5 % \rightarrow 6 min A al 5 %; caudal: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 11 (HPLC analítica quirál):

Fase estacionaria: Daicel Chiralcel OD-H; columna: 250 mm x 4 mm; caudal: 1 ml/min; temperatura: TA; detección UV: 230 nm; fase móvil:

25 Procedimiento 11a: isohexano/isopropanol 50:50 (v/v);

Procedimiento 11b: isohexano/metanol/etanol 70:15:15 (v/v/v);

Procedimiento 11c: isohexano/isopropanol 75:25 (v/v).

Procedimiento 12 (HPLC preparativa quirál):

30 Fase estacionaria: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m; columna: 250 mm x 20 mm; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm; fase móvil: isohexano/isopropanol 80:20 (v/v); caudal: 15 ml/min.

Procedimiento 13 (HPLC analítica quirál):

Fase estacionaria: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m; columna: 250 mm x 4,6 mm; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm; fase móvil: isohexano/isopropanol 80:20 (v/v); caudal: 1,0 ml/min.

Procedimiento 14 (HPLC analítica quirál):

35 Fase estacionaria: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m; columna: 250 mm x 4,6 mm; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm; fase móvil: isohexano/isopropanol/ácido trifluoroacético al 20 % 75:24:1 (v/v/v); caudal: 1,0 ml/min.

Procedimiento 15 (HPLC preparativa):

40 Instrumento: Abimed Gilson Pump 305/306, Manometric Module 806; columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μ m, 250 mm x 30 mm; fase móvil A: agua, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min B al 30 % \rightarrow 3 min B al 30 % \rightarrow 30 min B al 95 % \rightarrow 42 min B al 95 % \rightarrow 42,01 min B al 10 % \rightarrow 45 min B al 10 %; caudal: 50 ml/min; temperatura de columna: TA; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 16 (HPLC preparativa):

45 Columna: Kromasil 100 C18, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,2 %, fase móvil B: acetonitrilo; A al 55 % isocrático, B al 45 %; caudal: 25 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 17 (HPLC preparativa quiral):

Fase estacionaria: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm ; columna: 250 mm x 20 mm; temperatura: 40 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: 220 nm; fase móvil: isohexano/etanol 80:20 (v/v); caudal: 15 ml/min.

Procedimiento 18 (HPLC analítica quiral):

- 5 Fase estacionaria: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μm ; columna: 250 mm x 4,6 mm; temperatura: 40 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: 220 nm; fase móvil: isohexano/etanol 80:20 (v/v); caudal: 1 ml/min.

Procedimiento 19 (HPLC preparativa):

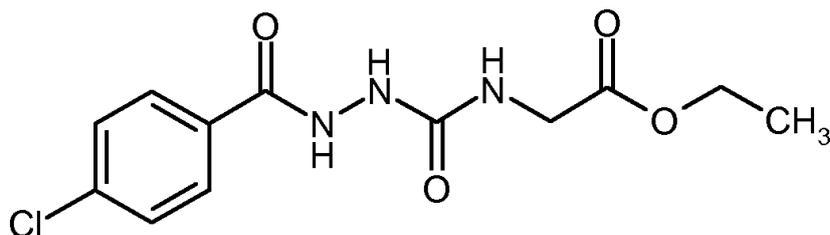
- 10 Columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μm , 250 mm x 30 mm; fase móvil A: agua, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min B al 10 % \rightarrow 3 min B al 10 % \rightarrow 30 min B al 95 % \rightarrow 42 min B al 95 % \rightarrow 42,01 min B al 10 % \rightarrow 45 min B al 10 %; caudal: 50 ml/min; temperatura de columna: TA; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 20 (CG/EM):

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μm x 0,33 μm ; flujo de helio constante: 0,88 ml/min; horno: 70 $^{\circ}\text{C}$; entrada: 250 $^{\circ}\text{C}$; gradiente: 70 $^{\circ}\text{C}$, 30 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ \rightarrow 310 $^{\circ}\text{C}$ (mantenida durante 3 min).

15 **Compuestos de partida y productos intermedios:****Ejemplo 1A**

N-({2-[(4-Clorofenil)carbonil]hidrazinil}carbonil)glicinato de etilo

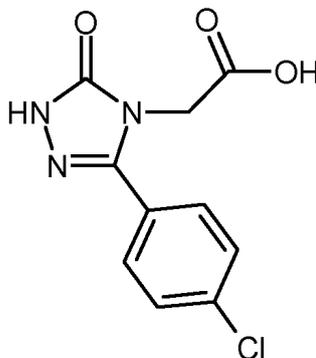


- 20 Una suspensión de 12,95 g (75,9 mmol) de 4-clorobenzohidrazida en 50 ml de THF seco se cargó inicialmente a 50 $^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota una solución de 10,0 g (77,5 mmol) de 2-isocianatoacetato de etilo en 100 ml de THF seco. Inicialmente se formó una solución, entonces precipitó un precipitado. Después de que la adición hubo finalizado, la mezcla se agitó a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante 2 h más y después se dejó reposar a TA durante la noche. Los cristales se aislaron por filtración, se lavaron con un poco de éter dietílico y se secaron a alto vacío. Esto dio 21,43 g (89 % del teórico) del compuesto del título.

- 25 CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,13$ min; $m/z = 300$ (M+H)⁺
 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 1,19$ (t, 3H), 3,77 (d, 2H), 4,09 (c, 2H), 6,88 (s a, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Ejemplo 2A

Ácido [3-(4-clorofenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]acético



- 30 Se añadieron 91 ml de una solución acuosa 3 N de hidróxido sódico a 21,43 g (67,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 1A, y se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se ajustó a pH 1 mediante adición lenta de ácido clorhídrico a aproximadamente el 20 %. El sólido precipitado se aisló por filtración,

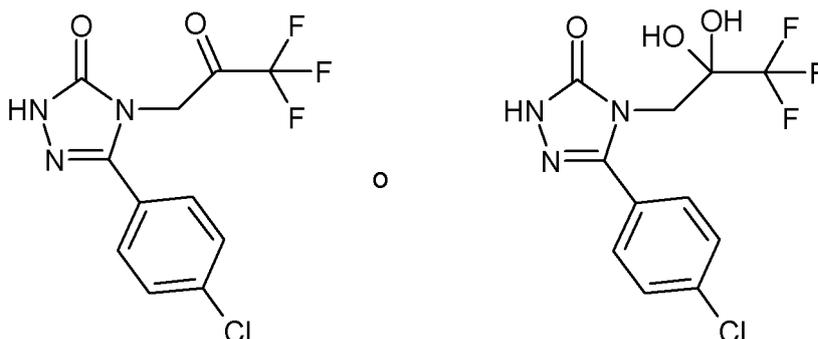
se lavó con agua y se secó a 60 °C a vacío. Esto dio 17,55 g del compuesto del título en una pureza de aproximadamente el 88 % (90 % del teórico).

CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 0,94$ min; $m/z = 254$ (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 4,45$ (s, 2H), 7,65-7,56 (m, 4H), 12,09 (s, 1H), 13,25 (s a, 1H).

5 Ejemplo 3A

5-(4-Clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (forma cetona) o 5-(4-clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dihidroxiopropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (forma hidrato)



10 Bajo argón se disolvieron 5,0 g (16,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A en 200 ml de piridina y se añadieron 17,18 g (81,8 mmol) de anhídrido trifluoroacético. Durante la adición, la temperatura aumentó hasta aproximadamente 35 °C. Después de 30 min, la piridina se retiró en un evaporador rotatorio y se añadieron 1,5 litros de ácido clorhídrico 0,5 N al residuo. Esta mezcla se calentó hasta 70 °C y después se filtró mientras aún estaba caliente. El sólido se lavó con un poco de agua. Todo el filtrado se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico y una

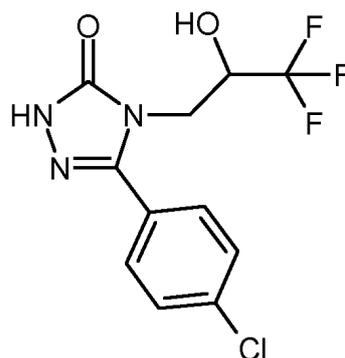
15 solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se liberaron del disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se secó a alto vacío. Esto dio 3,56 g (68 % del teórico) del compuesto del título en la forma hidrato.

CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,51$ min; $m/z = 306$ (M+H)⁺ y 324 (M+H)⁺ (forma cetona o hidrato)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 3,98$ (s, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (s a, 2H), 7,72 (d, 2H), 12,44 (s, 1H).

20 Ejemplo 4A

5-(4-Clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



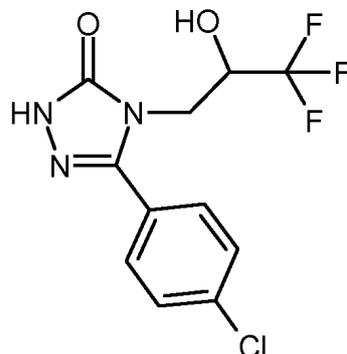
25 Se disolvieron 3,56 g (11,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 3A en 100 ml de metanol y se añadieron 3,75 g (99,5 mmol) de borohidruro sódico con refrigeración con hielo. Después de 1,5 h, se añadieron lentamente 200 ml de ácido clorhídrico 1 M. El metanol se retiró en un evaporador rotatorio y el residuo se diluyó con 500 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico y después con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se liberaron del disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se secó a alto vacío. Esto dio 3,04 g (90 % del teórico) del compuesto del título.

30 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 1,80$ min; $m/z = 308$ (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 3,77$ (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 12,11 (s, 1H).

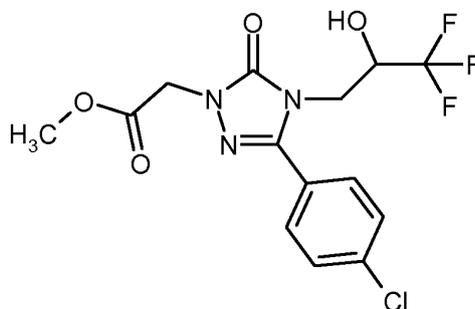
Ejemplo 5A

5-(4-Clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



Se disolvieron 1,08 g (3,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 3A en 11 ml de *N,N*-dimetilacetamida. La solución se liberó del oxígeno atmosférico mediante vacío y se saturó con argón. En una atmósfera de argón, se añadieron 21 mg (0,033 mmol) de cloruro de (*N*-[(1*S*,2*S*)-(+)-2-amino-1,2-difeniletil]-(4-toluenosulfonyl)amido)(*p*-cimeno)rutenio(II) [Nº Reg. CAS 192139-90-5] a esta solución. Después, se añadió una mezcla de 0,63 ml (16,6 mmol) de ácido fórmico y 0,27 ml (1,91 mmol) de trietilamina y se agitó con exclusión de aire a TA durante 48 h. Para el tratamiento, la mezcla se añadió a 10 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y se extrajo dos veces con 20 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 3:1, después 1:1). Esto dio 830 mg (81 % del teórico) del compuesto diana.

El exceso enantiomérico (ee) se determinó cromatográficamente de acuerdo con el Procedimiento 14 como 96 %: T_r de enantiómero *S* = 5,73 min, T_r de enantiómero *R* = 6,82 min.

Ejemplo 6A{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetato de metilo (*racemato*)

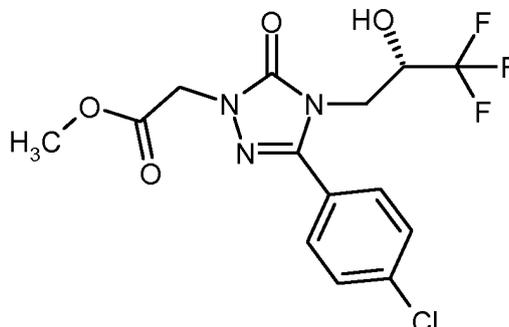
Se disolvieron 3,04 g (9,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A en 100 ml de acetonitrilo y se añadieron 1,07 g (9,9 mmol) de cloroacetato de metilo, 2,73 g (19,8 mmol) de carbonato potásico y una punta de espátula pequeña de yoduro potásico. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y después se dejó enfriar hasta TA y se filtró. El filtrado se liberó de los componentes volátiles en un evaporador rotatorio y el residuo se secó a alto vacío. Esto dio 3,70 g del compuesto del título en una pureza de aproximadamente el 90 %, (89 % del teórico).

CL/EM [Procedimiento 3]: T_r = 1,10 min; m/z = 380 ($M+H$)⁺, RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ = 3,70 (s, 3H), 3,84 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,16-4,35 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

El compuesto racémico del Ejemplo 6A se separó en los enantiómeros por HPLC preparativa sobre una fase quiral [preparación de la muestra: 3,6 g de racemato disuelto en 54 ml de acetato de etilo/isohehexano (1:1 v/v), separado en la columna en tres porciones; columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-mactacrilóil-L-isoleucin-3-pentilamida), 430 mm x 40 mm; fase móvil: gradiente por etapas isohehexano/acetato de etilo 1:11 → acetato de etilo → isohehexano/acetato de etilo 1:1; caudal: 50 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 260 nm]. De esta manera se obtuvieron 1,6 g del enantiómero 1 (Ejemplo 7A), que se eluyó en primer lugar, y 1,6 g del enantiómero 2 (Ejemplo 8A), que se eluyó después:

Ejemplo 7A

{3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetato de metilo (*enantiómero 1*)

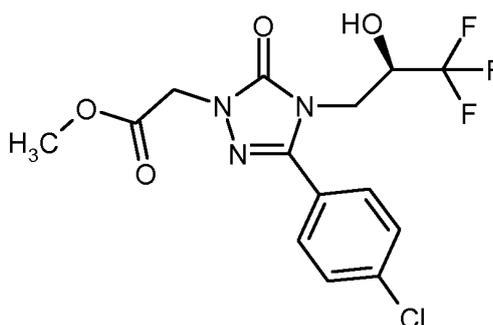


5 Enantiómero que se eluye en primer lugar en la separación del racemato del Ejemplo 6A.

$T_r = 3,21$ min [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-mactacriloil-L-isoleucin-3-pentilamida), 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: isohexano/acetato de etilo 1:1; caudal: 1 ml/min; detección UV: 260 nm].

Ejemplo 8A

10 {3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetato de metilo (*enantiómero 2*)

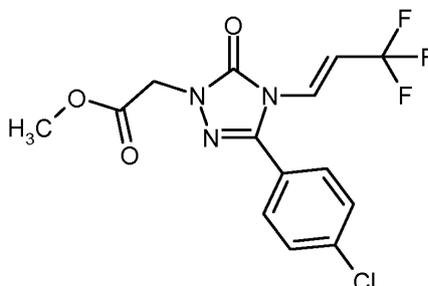


Enantiómero que se eluye en último lugar en la separación del racemato del Ejemplo 6A.

$T_r = 4,48$ min [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-mactacriloil-L-isoleucin-3-pentilamida), 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: isohexano/acetato de etilo 1:1; caudal: 1 ml/min; detección UV: 260 nm].

Ejemplo 9A

15 {3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(1*E*)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}acetato de metilo



20 A TA, se cargaron inicialmente 5,0 g (13,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A junto con 1,93 g (15,8 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina en 70 ml de piridina, se añadieron poco a poco 5,54 ml (32,92 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico y la mezcla se agitó durante 18 h. Para el tratamiento, se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 1 N y la piridina se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 25 ml de agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con 25 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de

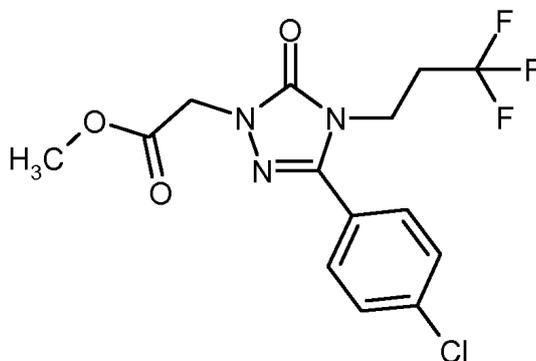
etilo 10:1, después 4:1). Esto dio 3,50 g (73 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,14$ min; $m/z = 362$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,68$ (s, 4H), 7,18 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

Ejemplo 10A

- 5 [3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetato de metilo



- 10 Se disolvieron 1,3 g (3,59 mmol) del compuesto del Ejemplo 9A y 150 mg de platino sobre carbono (5 %) en 150 ml de metanol y se hidrogenó a presión atmosférica durante 18 h. Para el tratamiento, el catalizador se retiró por filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El secado del residuo a

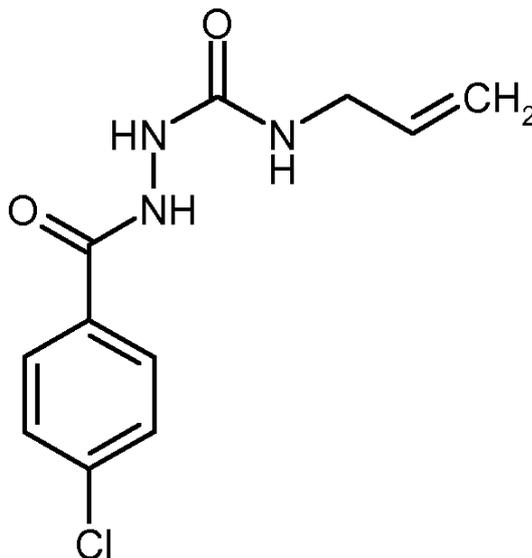
alto vacío dio 1,26 g (89 % del teórico) del compuesto del título con una pureza del 92 %.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,00$ min; $m/z = 364$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,55$ -2,68 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,61-7,72 (m, 4H).

Ejemplo 11A

2-[(4-Clorofenil)carbonil]-N-(prop-2-en-1-il)hidrazincarboxamida



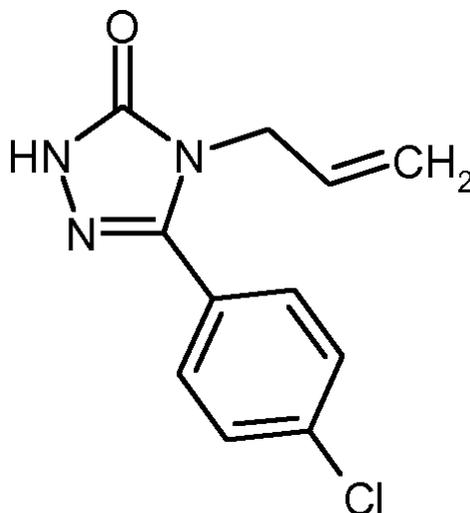
- 15 A 50 °C, se suspendieron 5,00 g (29,3 mmol) de 4-clorobenzohidrazida en 150 ml de THF seco. Después, se añadieron gota a gota 2,63 ml (29,9 mmol) de alilisocianato, disuelto en 110 ml de THF seco. Inicialmente, todo el material de partida se disolvió, y después se formó un precipitado fino. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió éter dietílico. El sólido incoloro se retiró por filtración con
- 20 succión, se lavó con éter dietílico y se secó a alto vacío. Esto dio 7,42 g (100 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,51$ min; EM [IENpos]: $m/z = 254$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,60$ -3,70 (m, 2H), 5,01 (dd, 1H), 5,14 (dd, 1H), 5,72-5,86 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,85-7,95 (m, 3H), 10,21 (s, 1H).

Ejemplo 12A

5-(4-Clorofenil)-4-(prop-2-en-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



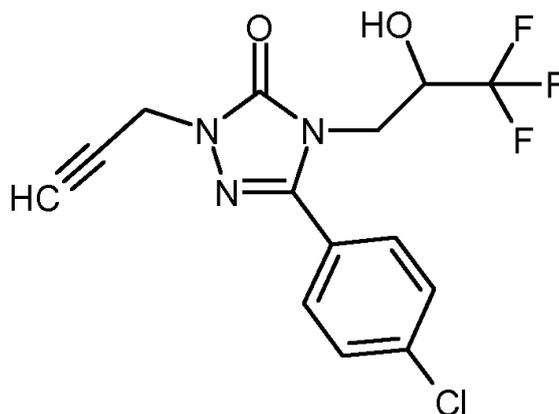
Se suspendieron 26,8 g (106 mmol) de 2-[(4-clorofenil)carbonil]-*N*-(prop-2-en-1-il)hidrazinacarboxamida del Ejemplo 11A en 210 ml de una solución acuosa 3 M de hidróxido sódico y se calentó a reflujo durante 20 h. Después de un periodo de refrigeración, el pH se ajustó a 10 usando ácido clorhídrico semiconcentrado. El sólido incoloro precipitado se retiró por filtración con succión, se lavó con agua hasta que fue neutro y después se agitó con metanol. Por filtración, la mezcla se liberó de los componentes insolubles, el filtrado se concentró a presión reducida en un evaporador rotatorio y el residuo se secó a alto vacío. Esto dio 21,5 g (86,4 % del teórico) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,79$ min; EM [IENpos]: $m/z = 236$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,30-4,35$ (m, 2H), 4,91 (dd, 1H), 5,11 (dd, 1H), 5,76-5,90 (m, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 12,05 (s, 1H).

Ejemplo 13A

5-(4-Clorofenil)-2-(prop-2-in-1-il)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



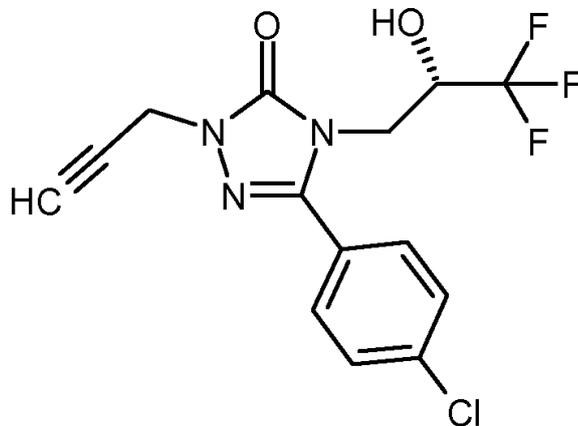
Se disolvieron 300 mg (0,98 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A en 10 ml de acetonitrilo y se añadieron 122 mg (1,02 mmol) de 3-bromo-1-propino y 270 mg (1,95 mmol) de carbonato potásico. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Para el tratamiento se dejó enfriar a TA y se añadieron aproximadamente 10 ml de agua. Se extrajo dos veces con 15 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 166 mg (49 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,97$ min; $m/z = 346$ (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 2,38$ (t, 1H), 3,94-4,09 (m, 1H), 4,43-4,54 (m, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,73-4,78 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,57 (d, 2H).

Ejemplo 14A

5-(4-Clorofenil)-2-(prop-2-in-1-il)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



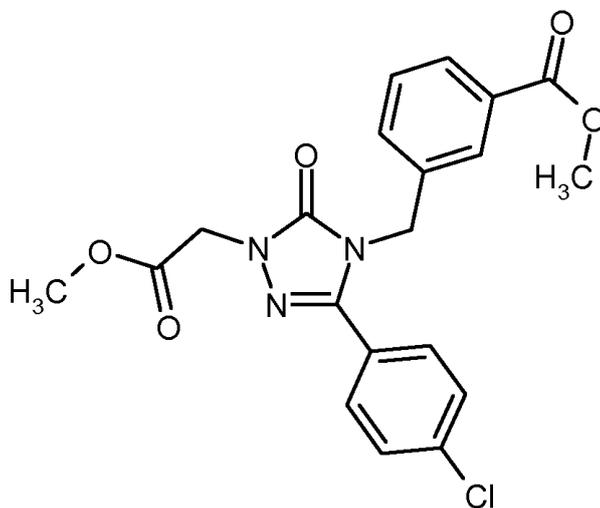
Se disolvieron 1110 mg (3,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A en 30 ml de acetonitrilo y se añadieron 451 mg (3,79 mmol) de 3-bromo-1-propino y 2,35 g (7,22 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Para el tratamiento se dejó enfriar a TA y se añadieron aproximadamente 30 ml de agua. Se extrajo dos veces con 30 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1, después 3:1). Esto dio 203 mg (16 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,11$ min; $m/z = 346$ (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 2,38$ (t, 1H), 3,94-4,09 (m, 1H), 4,43-4,54 (m, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,73-4,78 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,57 (d, 2H).

Ejemplo 15A

3-[[3-(4-Clorofenil)-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-metil]bencenocarboxilato de metilo



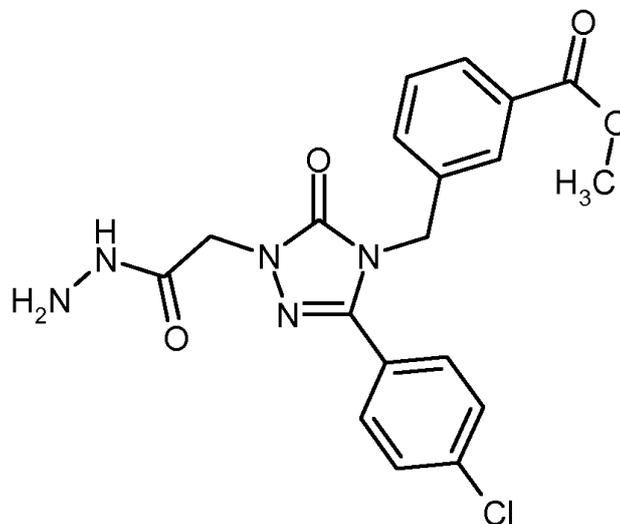
Se suspendieron 200 mg (0,75 mmol) de [3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetato de metilo [preparación de acuerdo con el documento WO 2007/134862, Ejemplo 222A] en 7,5 ml de acetona, se añadieron 365 mg (1,12 mmol) de carbonato de cesio y 223 mg (0,97 mmol) de 3-bromometilbenzoato de metilo y la mezcla se calentó a ebullición durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, se filtró a través de Extrelut y se aclaró con acetona. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 1:1). El compuesto diana se obtuvo en forma de una espuma incolora (165 mg, 53 % del teórico).

EM [IQD]: $m/z = 433$ (M+NH₄)⁺, 416 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,71$ (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,55 (s, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,82 (d, 1H).

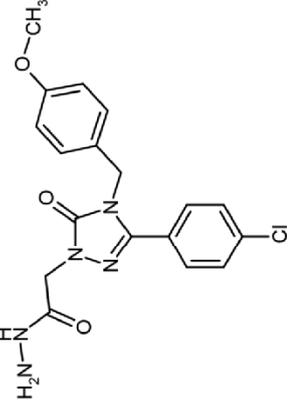
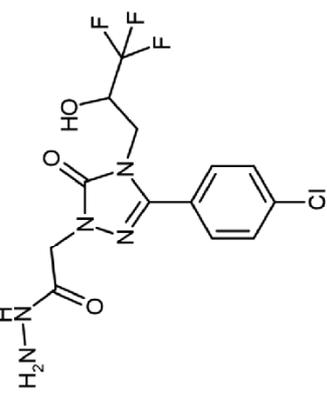
Ejemplo 16A

3-[[3-(4-Clorofenil)-1-(2-hidrazino-2-oxoetil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]-metil]bencenocarboxilato de metilo

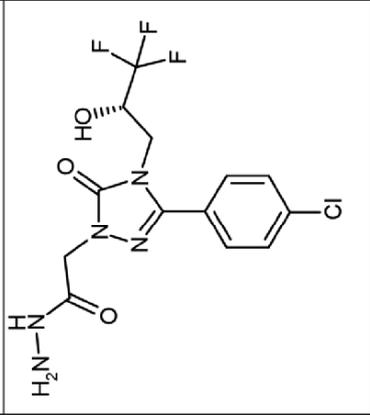
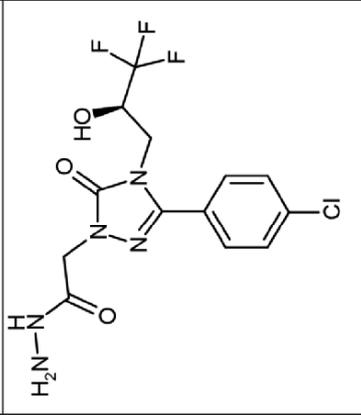


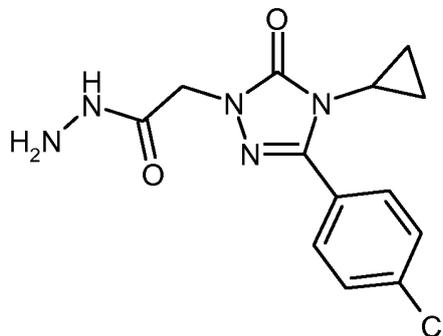
- 5 Se suspendieron 172 mg (0,41 mmol) del compuesto del Ejemplo 15A en 1 ml de etanol y se añadieron 40 μ l (0,83 mmol) de hidrato de hidracina. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida en un evaporador rotatorio y el residuo se secó a alto vacío. Esto dio 161 mg (94 % del teórico) del compuesto diana en forma de un sólido incoloro.
- EM [IQD]: $m/z = 433 (M+NH_4)^+$, $416 (M+H)^+$
- 10 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,82$ (s, 3H), 4,31 (d, 2H), 4,43 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,42-7,57 (m, 5H), 7,71 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 9,30 (t, 1H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera análoga:

Ejemplo	Nombre	Estructura	Material de partida	Datos analíticos
17A	2-[3-(4-clorofenil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-acetohidrazida		WO 2007/134862 Ej. 78A	CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,88$ min; EM [IENpos]: $m/z = 388$ (M+H) ⁺
18A	2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-acetohidrazida		Ej. 6A	CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,83$ min; EM [IENpos]: $m/z = 380$ (M+Na) ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Estructura	Material de partida	Datos analíticos
19A	2-(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-acetohidrazida (<i>enantiómero I</i>)		Ej. 7A	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 3,33 (s a, 2H), 3,77-3,86 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,33-4,43 (m, 2H), 6,93 (s a, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,72-7,79 (m, 2H), 9,21-9,30 (s a, 1H).
20A	2-(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-acetohidrazida (<i>enantiómero II</i>)		Ej. 8A	CL/EM [Procedimiento 3]: T _r = 0,90 min; EM [IENpos]: m/z = 380 (M+H) ⁺

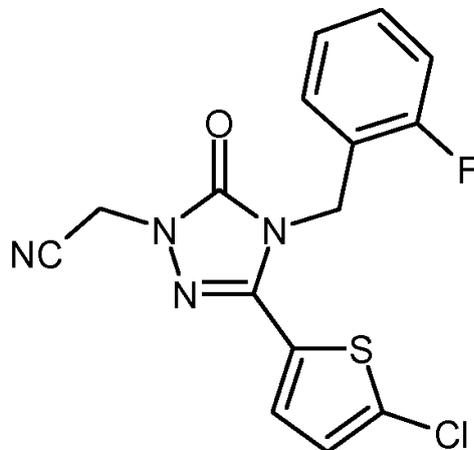
Ejemplo 21A2-[3-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetohidrazida

5 Se disolvieron 50 mg (0,17 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-acético [preparación de acuerdo con el documento WO 2007/134862, Ejemplo 88A] en 0,4 ml de metanol y se diluyeron con 0,6 ml de tolueno y después se añadieron gota a gota 128 μ l (0,26 mmol) de una solución de trimetilsilildiazometano (2 M en mezcla de hexanos) hasta que quedó un color ligeramente amarillo. La reacción se agitó durante 1 h y después se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en 1 ml de etanol, se añadieron 43 mg (0,85 mmol) de hidrato de hidracina y la mezcla se agitó a reflujo durante 2,5 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución se concentró a vacío y el residuo se secó a alto vacío. Esto dio 54 mg (96 % del teórico) del compuesto del título con una pureza del 93 % en forma de un sólido incoloro.

10 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,65$ min; EM [IENpos]: $m/z = 308$ (M+H)⁺.

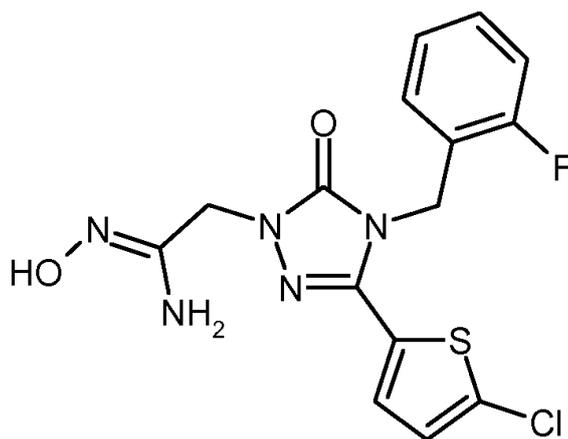
Los dos compuestos siguientes se obtuvieron de una manera análoga:

Ejemplo	Nombre	Estructura	Material de partida	Datos analíticos
22A	2-[3-(5-clorotiofen-2-il)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]-acetohidrazida		WO 2007/134862 Ej. 154A	CL/EM [Procedimiento 7]: $T_r = 1,73$ min; EM [IENpos]: $m/z = 382$ (M+H) ⁺
23A	2-[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]-acetohidrazida		10A	CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 1,75$ min; EM [IENpos]: $m/z = 384$ (M+H) ⁺

Ejemplo 24A[3-(5-Clorotiofen-2-il)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetonitrilo

5 Una mezcla de 250 mg (0,81 mmol) de 5-(5-cloro-2-tienil)-4-(2-fluorobencil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona [preparación de acuerdo con el documento WO 2007/134862, Ejemplo 154A], 67 μ l (0,97 mmol) de bromoacetonitrilo y 223 mg (1,61 mmol) de carbonato potásico se agitó en 8 ml de DMF seca a una temperatura de baño de aceite de 100 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración se filtró a través de tierra de diatomeas, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre MTBE y agua. La fase orgánica se lavó sucesivamente con 10 ml de agua y 10 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Esto dio 258 mg (92 % del teórico) del compuesto diana en forma de un sólido ligeramente amarillento.

10 EM [IQD]: $m/z = 366 (M+NH_4)^+$, $349 (M+H)^+$
 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4,81$ (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,05-7,16 (m, 3H), 7,28-7,36 (m, 1H).

15 Ejemplo 25A(1*Z*)-2-[3-(5-Clorotiofen-2-il)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-hidroxietanoimidamida

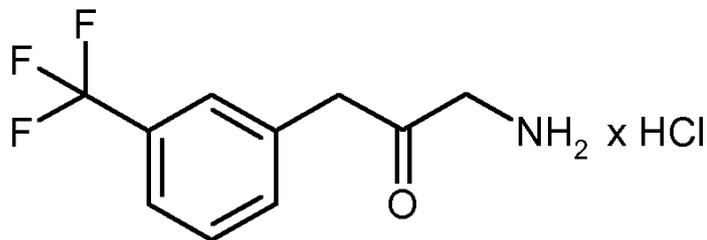
Se suspendieron 250 mg (0,66 mmol) del compuesto del Ejemplo 24A y 92 mg (1,32 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en 3,3 ml de etanol y se calentó a ebullición. Se añadieron 193 μ l (1,39 mmol) de trietilamina a la solución caliente y se continuó calentando a reflujo durante 1 h más. En el enfriamiento de la mezcla de reacción, un sólido incoloro se retiró por cristalización, este sólido se retiró por filtración y se lavó con un poco de etanol. Esto dio 174 mg (69 % del teórico) del compuesto diana en forma de un sólido incoloro. Las aguas madre se concentraron a presión reducida en un evaporador rotatorio y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con 10 ml de agua y 10 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. Esto dio 69 mg más (24 % del teórico) del compuesto diana con una pureza del 87 % en forma de un sólido ligeramente amarillento.

20 EM [IENpos]: $m/z = 382 (M+H)^+$
 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 4,36$ (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 4H), 7,30-7,41 (m, 1H), 9,27 (s, 1H).

30

Ejemplo 26A

Clorhidrato de 1-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]acetona

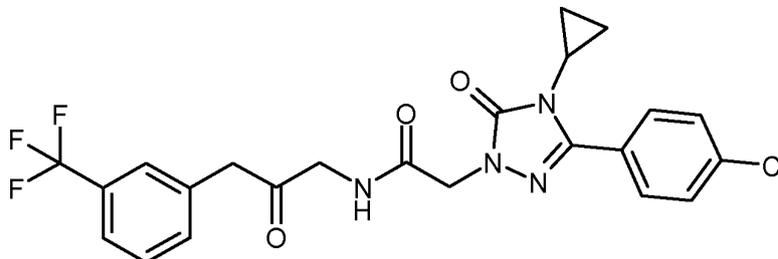


5 Bajo argón y con refrigeración con hielo se añadieron poco a poco 1,13 g (11,8 mmol) de sal sódica de diformilamida a una solución de 2,67 g (11,2 mmol) de 1-cloro-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-ona en 11 ml de DMF. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 1 h y después a TA durante una noche. Después se diluyó con 25 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con 15 ml en cada caso de ácido clorhídrico 0,5 N, agua, una solución saturada de bicarbonato sódico y de nuevo agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo oleoso oscuro se pre-purificó en una columna corta de gel de sílice (fase móvil: 10 diclorometano/etanol 95:5). Esto dio 2,0 g de un sólido de color pardo oscuro. Éste se recogió en 25 ml de una solución 7 N de cloruro de hidrógeno en isopropanol y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en aproximadamente 15 ml de metanol. Se agitaron 100 ml de éter dietílico en esta solución y el sólido precipitado se aisló por filtración. La torta de filtro se lavó con aproximadamente 10 ml de diisopropil éter y se secó a alto vacío. Esto dio 0,79 g (28 % del teórico) del compuesto diana en forma de un sólido de color pardo.

15 CL/EM [Procedimiento 8]: $T_r = 2,30$ min; EM [IENpos]: $m/z = 218$ (M-HCl)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,00-4,11$ (m, 4H), 7,49-7,70 (m, 4H), 8,17 (d a, 1H).

Ejemplo 27A

20 2-[3-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)acetamida

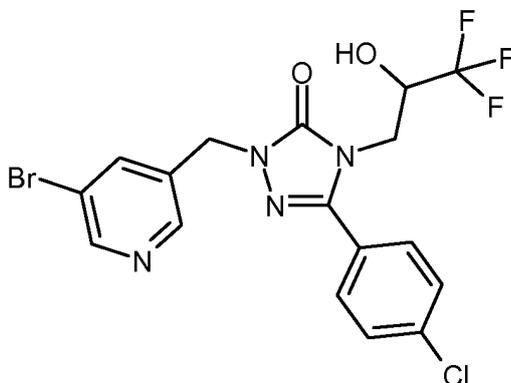


25 Se añadieron 391 mg (2,90 mmol) de HOBt y 513 mg (2,67 mmol) de EDC a una solución de 654 mg (2,23 mmol) de ácido [3-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético [preparación de acuerdo con el documento WO 2007/134862, Ejemplo 88A] y 650 mg (2,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 26A en 4,4 ml de DMF seca. Después se añadieron 465 μ l (2,67 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Para el tratamiento se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se extrajo dos veces con 15 ml de agua en cada caso. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo que quedó se recrystalizó en acetonitrilo. Esto dio 610 mg (56 % del teórico) del compuesto diana en forma de cristales incoloros muy finos. Se obtuvieron 84 mg más (8 % del teórico) del compuesto diana de una segunda cristalización de los licores madre concentrados en forma de cristales ligeramente amarillentos.

30 EM [IENpos]: $m/z = 493$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,73-0,83$ (m, 2H), 0,97-1,09 (m, 2H), 2,94-3,04 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 4,25 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,91-7,02 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,43-7,51 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,71 (d, 2H).

Ejemplo 28A

2-[(5-Bromopiridin-3-il)metil]-5-(4-clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

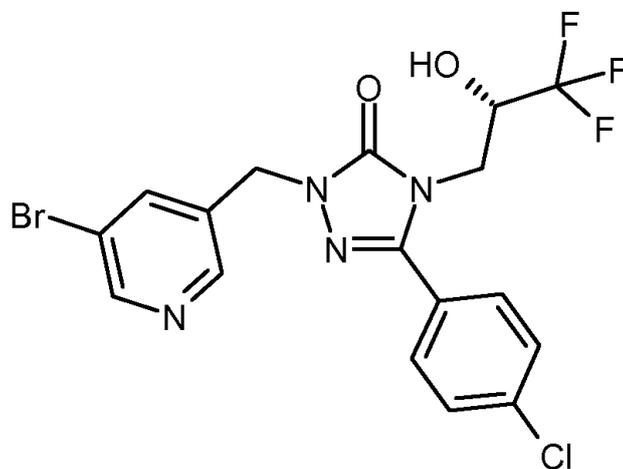


5 Se disolvieron 300 mg (0,98 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A y 953 mg (2,93 mmol) de carbonato de cesio en 4 ml de DMF y se añadieron 261 mg (1,10 mmol) de clorhidrato de 3-bromo-5-(clorometil)piridina. Se agitó inicialmente a 40 °C durante 20 h y después a 70 °C durante 24 h. Para llevar la reacción a término, se añadieron después 130 mg más (0,55 mmol) de clorhidrato de 3-bromo-5-(clorometil)piridina y 450 mg (1,38 mmol) de carbonato de cesio, y la mezcla de reacción se agitó de nuevo a 70 °C durante 20 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron 10 ml de agua a la mezcla y se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Esto dio 263 mg (56 % del teórico) del compuesto diana.

10 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,07$ min; EM [IENpos]: $m/z = 477$ y 479 (M+H)⁺.

Ejemplo 29A

2-[(5-Bromopiridin-3-il)metil]-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

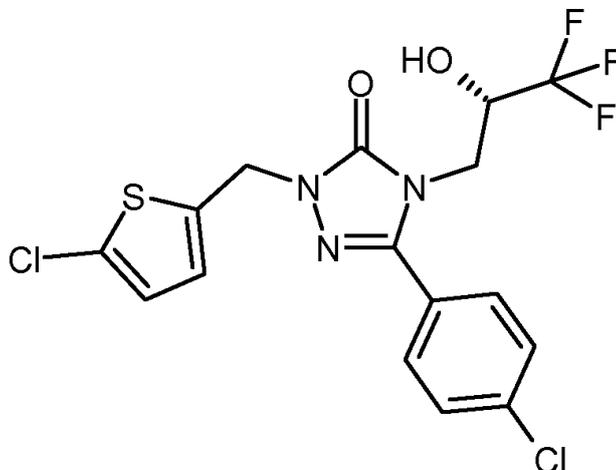


15 Se disolvieron 171 mg (0,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y 543 mg (1,67 mmol) de carbonato de cesio en 11 ml de acetonitrilo y se añadieron 135 mg (0,56 mmol) de clorhidrato de 3-bromo-5-(clorometil)piridina. Se agitó a 65 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron 10 ml de agua a la mezcla y se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Esto dio 102 mg (38 % del teórico) del compuesto diana.

20 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,05$ min; EM [IENpos]: $m/z = 477$ y 479 (M+H)⁺.

Ejemplo 30A

5-(4-Clorofenil)-2-[(5-cloro-2-tienil)metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

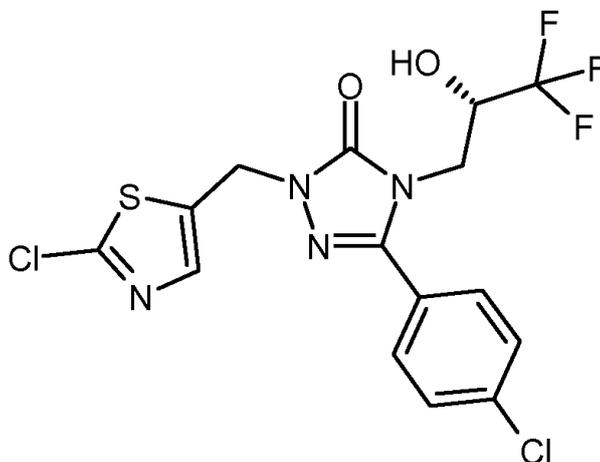


5 Se disolvieron 119 mg (0,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y 107 mg (0,77 mmol) de carbonato potásico en 5 ml de acetonitrilo y se añadieron 65 mg (0,39 mmol) de 2-cloro-5-(clorometil)tiofeno. Se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 10 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 8:1 → 5:1 → 1:1). Esto dio 114 mg (65 % del teórico) del compuesto diana.

10 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,20$ min; EM [IENpos]: $m/z = 438$ y 440 (M+H)⁺.

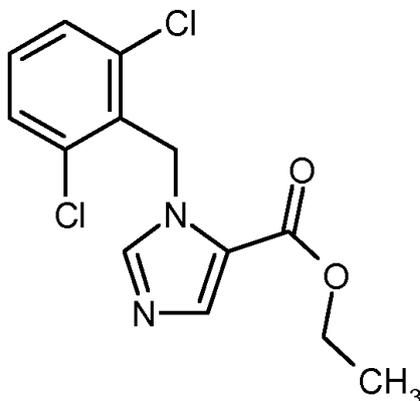
Ejemplo 31A

5-(4-Clorofenil)-2-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



15 Se disolvieron 500 mg (1,63 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y 449 mg (3,25 mmol) de carbonato potásico en 4 ml de acetonitrilo y se añadieron 287 mg (1,71 mmol) de 2-cloro-5-(clorometil)-1,3-tiazol. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 10 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 7:1, después 1:1). Esto dio 619 mg (87 % del teórico) del compuesto diana.

20 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,24$ min; EM [IENpos]: $m/z = 439$ y 441 (M+H)⁺.

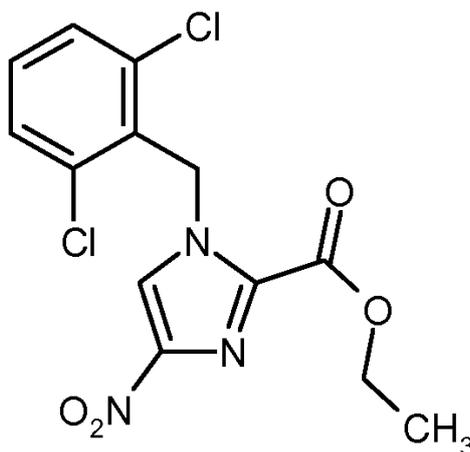
Ejemplo 32A1-(2,6-Diclorobencil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de etilo

5 Se disolvieron 258 mg (1,84 mmol) de 1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo junto con 486 mg (2,03 mmol) de bromuro de 2,6-diclorobencilo en 7 ml de DMF y se añadieron 720 mg (2,21 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 10 ml de agua y se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se liberaron del disolvente en un evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 220 mg (40 % del teórico) del compuesto diana.

10 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,03$ min; EM [IENpos]: $m/z = 299$ y 301 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,37$ (t, 3H), 4,34 (c, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,68 (d, 2H).

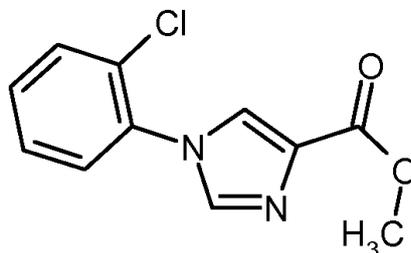
15 Una fracción adicional dio 110 mg (20 % del teórico) del regioisómero 1-(2,6-diclorobencil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo:

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,12$ min; EM [IENpos]: $m/z = 299$ y 301 (M+H)⁺.

Ejemplo 33A1-(2,6-Diclorobencil)-4-nitro-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo

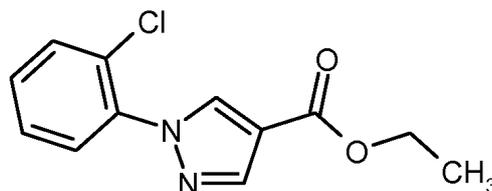
20 Se disolvieron 1000 mg (5,4 mmol) de 4-nitro-1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo junto con 1426 mg (5,94 mmol) de bromuro de 2,6-diclorobencilo en 37 ml de DMF y se añadieron 2112 mg (6,48 mmol) de carbonato de cesio. Se agitó a 75 °C durante 4 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se añadió a 100 ml de agua helada. El producto precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua. El sólido de color beige se secó a alto vacío. Esto dio 1500 mg (81 % del teórico) del compuesto diana.

25 CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 2,05$ min; EM [IENpos]: $m/z = 344$ y 346 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,35$ (t, 3H), 4,41 (c, 2H), 5,96 (s, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,96 (s, 1H).

Ejemplo 34A1-(2-Clorofenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo

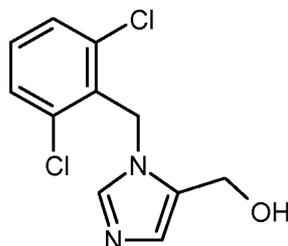
5 Se cargaron inicialmente 200 mg (1,59 mmol) de 1*H*-imidazol-4-carboxilato de metilo, 496 mg (3,17 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico, 100 mg de tamices moleculares 3Å y 432 mg (2,28 mmol) de acetato de cobre (II) en 2 ml de diclorometano y se añadieron 256 μ l (3,17 mmol) de piridina. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Para el tratamiento se filtró a través de un poco de tierra de diatomeas, el residuo del filtro se aclaró con aproximadamente 15 ml de acetato de etilo y los filtrados combinados se lavaron con 5 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 3:1 \rightarrow 1:1 \rightarrow 1:3). Esto dio 55 mg (13 % del teórico) del compuesto diana.

10 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,90$ min; EM [IENpos]: $m/z = 237$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,79$ (s, 3H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

Ejemplo 35A15 1-(2-Clorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

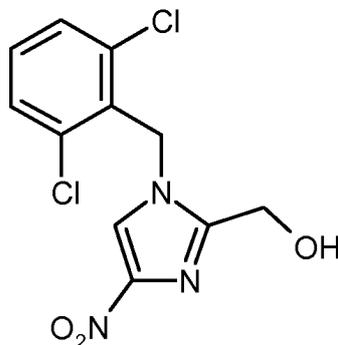
20 Se cargaron inicialmente 400 mg (2,85 mmol) de 1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo, 893 mg (5,71 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico, 100 mg de tamices moleculares 3Å y 778 mg (4,28 mmol) de acetato de cobre (II) en 2 ml de diclorometano y se añadieron 461 μ l (5,71 mmol) de piridina. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Para el tratamiento, la mezcla se filtró a través de un poco de tierra de diatomeas, el residuo del filtro se aclaró con aproximadamente 10 ml de diclorometano y los filtrados combinados se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1, después 5:1). Esto dio 71 mg (10 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,15$ min; EM [IENpos]: $m/z = 251$ (M+H)⁺.

Ejemplo 36A[1-(2,6-Diclorobencil)-1*H*-imidazol-5-il]metanol

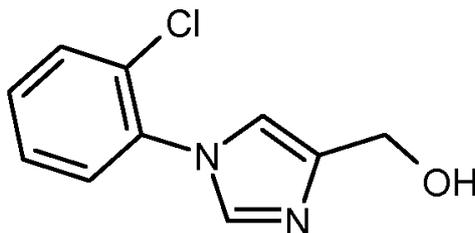
30 Se disolvieron 220 mg (0,74 mmol) del compuesto del Ejemplo 32A en 3 ml de THF y se añadieron gota a gota 0,74 ml (0,74 mmol) de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Para el tratamiento, se añadieron 5 ml de una solución saturada de tartrato de sodio y potasio con refrigeración con hielo, se diluyó con 10 ml de acetato de etilo y el sólido precipitado se retiró por filtración. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 188 mg (99 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,51$ min; EM [IENpos]: $m/z = 257$ y 259 (M+H)⁺.

Ejemplo 37A[1-(2,6-Diclorobencil)-4-nitro-1*H*-imidazol-2-il]metanol

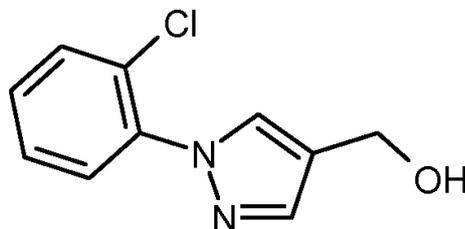
5 Se disolvieron 1200 mg (3,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 33A junto con 15 mg (0,35 mmol) de cloruro de litio en 53 ml de 1,2-dimetoxietano y se añadieron 198 mg (5,23 mmol) de borohidruro sódico a 0 °C. Se agitó a TA durante 1 h. Para el tratamiento, se añadieron 25 ml de una solución saturada de tartrato de sodio y potasio con refrigeración con hielo y la mezcla se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: acetato de etilo/ciclohexano 1:1). Esto dio 800 mg (76 % del teórico) del compuesto diana.

10 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,82$ min; EM [IENpos]: $m/z = 302$ y 304 (M+H)⁺.

Ejemplo 38A[1-(2-Clorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metanol

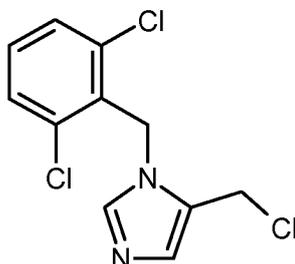
15 Se disolvieron 50 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 34A en 1 ml de THF y se añadieron 222 μ l (0,22 mmol) de una solución 1 N de hidruro de litio y aluminio en THF a -10 °C. Durante un periodo de una hora, la mezcla se calentó después hasta TA. Para el tratamiento, se añadieron 2 ml de agua y 5 ml de una solución saturada de tartrato de sodio y potasio y se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. Esto dio 34 mg (56 % del teórico) del compuesto diana en una pureza del 73 %.

20 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,34$ min; EM [IENpos]: $m/z = 209$ (M+H)⁺.

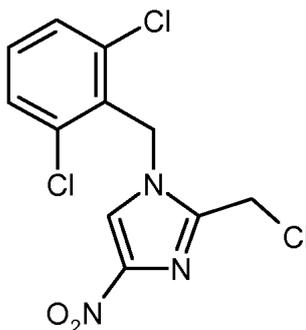
Ejemplo 39A[1-(2-Clorofenil)-1*H*-pirazol-4-il]metanol

25 Se disolvieron 80 mg (0,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 35A en 2 ml de THF y se añadieron 335 μ l (0,34 mmol) de una solución 1 N de hidruro de litio y aluminio en THF a -10 °C. Durante un periodo de una hora, la mezcla se calentó después hasta TA. Para el tratamiento, se añadieron 2 ml de agua y 5 ml de una solución saturada de tartrato de sodio y potasio y se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. Esto dio 61 mg (83 % del teórico) del compuesto diana en una pureza del 91 %.

30 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,76$ min; EM [IENpos]: $m/z = 209$ (M+H)⁺.

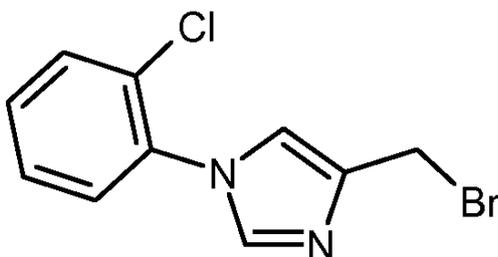
Ejemplo 40A5-(Clorometil)-1-(2,6-diclorobencil)-1*H*-imidazol

5 Se disolvieron 45 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 36A junto con 27 mg (0,26 mmol) de trietilamina en 1 ml de tolueno y se añadieron gota a gota 25 mg (0,21 mmol) de cloruro de tionilo a TA. Se agitó a TA durante 1 h. A vacío, la mezcla de reacción se liberó de todos los componentes volátiles. Esto dio 48 mg (99 % del teórico) del compuesto diana, que se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

Ejemplo 41A2-(Clorometil)-1-(2,6-diclorobencil)-4-nitro-1*H*-imidazol

10 Se disolvieron 210 mg (0,70 mmol) del compuesto del Ejemplo 37A en 10 ml de diclorometano y se añadieron 145 μ l (1,04 mmol) de trietilamina y 61 μ l (0,83 mmol) de cloruro de tionilo a 0 °C. Se agitó a TA durante 24 h. Después, se añadieron 200 μ l más (2,72 mmol) de cloruro de tionilo y la mezcla se agitó a reflujo durante 15 min. A vacío, después la mezcla de reacción se liberó de todos los productos volátiles. Esto dio, en una pureza del 88 %, 200 mg (80 % del teórico) del compuesto diana, que se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

15 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,16$ min; EM [IENpos]: $m/z = 320$ y 322 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,03$ (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,86-7,88 (m, 1H).

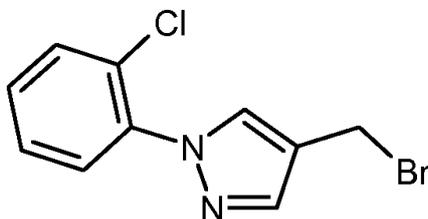
Ejemplo 42A20 4-(Bromometil)-1-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol

25 Se disolvieron 48 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 38A y 63 mg (0,24 mmol) de trifenilfosfina en 1,6 ml de THF, y se añadieron 80 mg (0,24 mmol) de tetrabromuro de carbono a TA. Después, la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Para el tratamiento se filtró a través de 20 g de tierra de diatomeas, el residuo de filtro se aclaró con acetato de etilo y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 5:1, después 1:1). Esto dio 17 mg (39 % del teórico) del compuesto diana que adicionalmente se hizo reaccionar inmediatamente.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,34$ min; EM [IENpos]: $m/z = 209$ (M-Br+OH+H)⁺.

Ejemplo 43A

4-(Bromometil)-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol

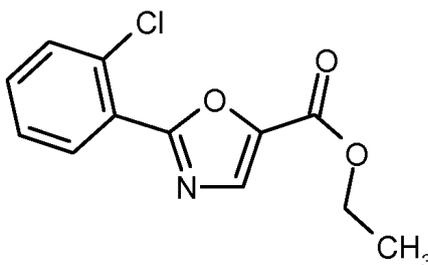


5 Se disolvieron 61 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 39A y 105 mg (0,40 mmol) de trifetilfosfina en 1,6 ml de THF y se añadieron 132 mg (0,40 mmol) de tetrabromuro de carbono a TA. Después, la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Para el tratamiento se filtró a través de 20 g de tierra de diatomeas, el residuo de filtro se aclaró con acetato de etilo y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1, después 5:1). Esto dio 30 mg (42 % del teórico) del compuesto diana que

10 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,67$ min; EM [IENpos]: $m/z = 209$ (M-Br+OH+H)⁺.

Ejemplo 44A

2-(2-Clorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo



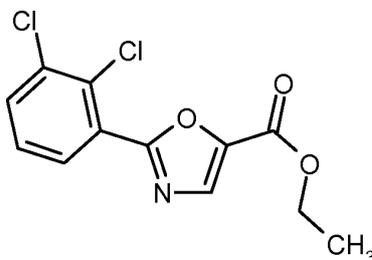
15 Bajo argón se disolvieron 300 mg (1,71 mmol) de 2-bromo-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo junto con 422 mg (2,56 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico en 7 ml de tolueno y se añadieron sucesivamente 67 mg (0,17 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 78 mg (0,085 mmol) de tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio y 725 mg (3,42 mmol) de fosfato potásico. La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó a esta temperatura durante 20 h. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua.

20 Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces más con 20 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Esto dio 217 mg (50 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,21$ min; EM [IENpos]: $m/z = 252$ (M+H)⁺.

Ejemplo 45A

25 2-(2,3-Diclorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo



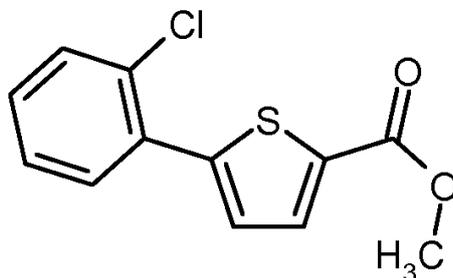
Se hicieron reaccionar 300 mg (1,71 mmol) de 2-bromo-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 44A. Esto dio 174 mg (31 % del teórico) del compuesto diana con una pureza del 87 %.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,19$ min; EM [IENpos]: $m/z = 286$ y 288 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 46A

5-(2-Clorofenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo

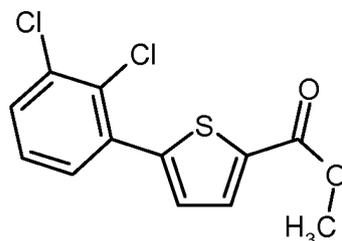


5 Bajo argón se disolvieron 310 mg (1,40 mmol) de 5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo junto con 328 mg (2,10 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico en 10 ml de dioxano, y se añadieron 81 mg (0,07 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). La mezcla se calentó a 110 °C, se añadieron 1,4 ml (2,80 mmol) de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico y se agitó a esta temperatura durante 20 h. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces más con 20 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 15:1, después 10:1). Esto dio 289 mg (61 % del teórico) del compuesto diana en una pureza del 75 %.

10 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,58$ min; EM [IENpos]: $m/z = 253$ (M+H)⁺
 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,85$ (s, 3H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

Ejemplo 47A

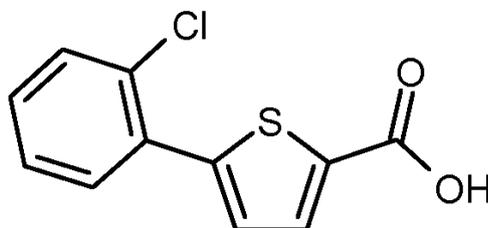
5-(2,3-Diclorofenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo



20 Se hicieron reaccionar 300 mg (1,36 mmol) de 5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 46A. Esto dio 273 mg (58 % del teórico) del compuesto diana con una pureza del 83 %.
 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,30$ min; EM [IENpos]: $m/z = 287$ (M+H)⁺.

Ejemplo 48A

Ácido 5-(2-clorofenil)tiofeno-2-carboxílico

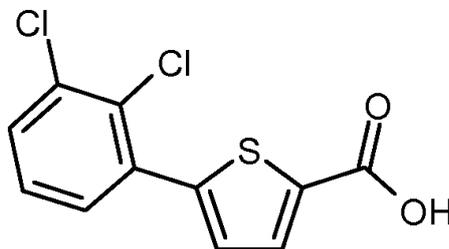


25 Se disolvieron 289 mg (1,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 46A en 2 ml de THF/metanol (1:1) y se añadieron 1,14 ml (2,29 mmol) de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico. Se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta TA, el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio y el residuo se recogió en 5 ml de agua y se lavó con 5 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con 5 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. Esto dio, en una pureza del 91 %, 218 mg (73 % del teórico) del compuesto diana.

30 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,16$ min; EM [IENpos]: $m/z = 239$ (M+H)⁺.

Ejemplo 49A

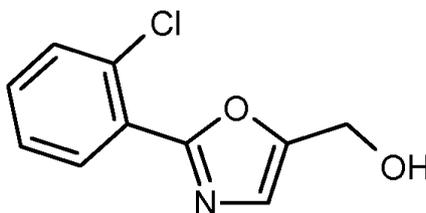
Ácido 5-(2,3-diclorofenil)tiofeno-2-carboxílico



- 5 Se hicieron reaccionar 273 mg (0,79 mmol) del compuesto del Ejemplo 47A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 48A. Esto dio, con una pureza del 92 %, 228 mg (97 % del teórico) del compuesto diana.
CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,07$ min; EM [IENpos]: $m/z = 271$ y 273 (M-H)⁻.

Ejemplo 50A

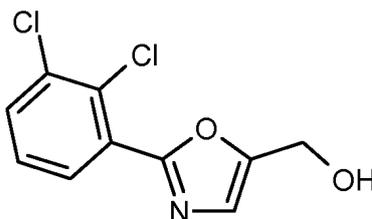
[2-(2-Clorofenil)-1,3-oxazol-5-il]metanol



- 10 Se hicieron reaccionar 217 mg (0,86 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 39A. Esto dio, en una pureza del 89 %, 181 mg (89 % del teórico) del compuesto diana.
CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,75$ min; EM [IENpos]: $m/z = 210$ (M+H)⁺.

Ejemplo 51A

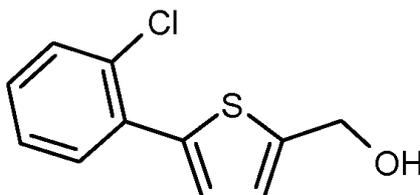
[2-(2,3-Diclorofenil)-1,3-oxazol-5-il]metanol



- 15 Se hicieron reaccionar 186 mg (0,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 45A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 39A. Esto dio, en una pureza del 86 %, 89 mg (48 % del teórico) del compuesto diana.
CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,87$ min; EM [IENpos]: $m/z = 244$ y 246 (M+H)⁺.

Ejemplo 52A

- 20 [5-(2-Clorofenil)-2-tienil]metanol



- 25 Se disolvieron 350 mg (1,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 48A en 5 ml de THF, se enfrió hasta 0 °C y se añadieron 0,20 ml (1,47 mmol) de trietilamina y 0,21 ml (1,61 mmol) de cloroformiato de isobutilo. Se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, la suspensión se filtró a través de una frita de Seitz en un matraz enfriado a 0 °C y el residuo se aclaró con aproximadamente 2 ml de THF. Con agitación vigorosa, después el filtrado obtenido se añadió a una solución, enfriada hasta 0 °C, de 166 mg (4,40 mmol) de borohidruro sódico en 2 ml de agua. Después de 1 h, se

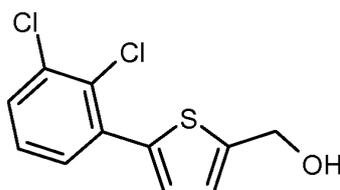
añadieron 5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se calentó hasta TA. Se extrajo con 15 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con 5 ml en cada caso de una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1, después 5:1). Esto dio 252 mg (63 % del teórico) del compuesto del título con una pureza del 83 %.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,12$ min; EM [IENpos]: $m/z = 206$ ($M-H_2O+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,66$ (d, 2H), 5,54 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 2H).

10 Ejemplo 53A

[5-(2,3-Diclorofenil)-2-tienil]metanol



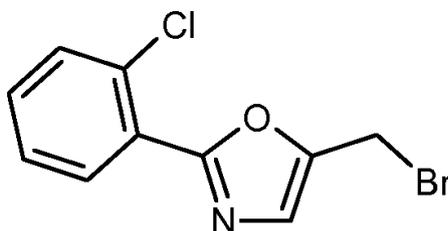
Se hicieron reaccionar 268 mg (0,98 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 52A. Esto dio, en una pureza del 87 %, 184 mg (63 % del teórico) del compuesto diana.

15 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,10$ min; EM [IENpos]: $m/z = 241$ y 243 ($M-H_2O+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,67$ (d, 2H), 5,58 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H).

Ejemplo 54A

5-(Bromometil)-2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol



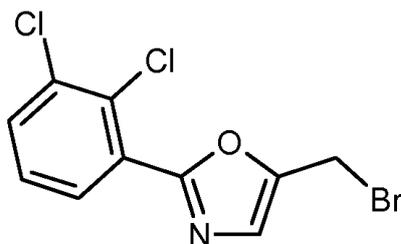
20 Se disolvieron 181 mg (0,77 mmol) del compuesto del Ejemplo 50A y 242 mg (0,92 mmol) de trifetilfosfina en 4 ml de THF y se añadieron 306 mg (0,92 mmol) de tetrabromuro de carbono a TA. Después, la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Para el tratamiento, se filtró a través de 20 g de tierra de diatomeas, el residuo de filtro se aclaró con acetato de etilo y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 19].

25 Esto dio 112 mg (42 % del teórico) del compuesto diana en una pureza del 80 % que posteriormente se hicieron reaccionar inmediatamente.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,09$ min; EM [IENpos]: $m/z = 272$ y 274 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 55A

5-(Bromometil)-2-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol

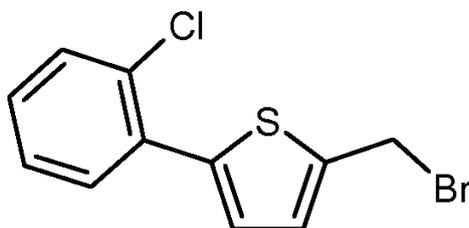


30 Se hicieron reaccionar 89 mg (0,31 mmol) del compuesto del Ejemplo 51A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 54A. Esto dio, en una pureza del 87 %, 50 mg (52 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,15$ min; EM [IENpos]: $m/z = 308$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 56A

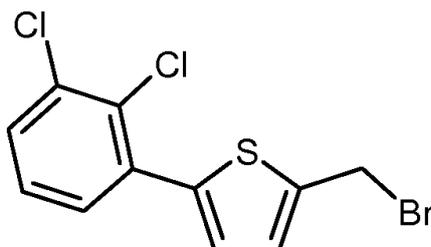
2-(Bromometil)-5-(2-clorofenil)tiofeno



- 5 Se disolvieron 200 mg (0,74 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A y 291 mg (1,11 mmol) de trifetilfosfina en 8 ml de THF y se añadieron 367 mg (1,11 mmol) de tetrabromuro de carbono a TA. Después, la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Para el tratamiento, se filtró a través de 20 g de tierra de diatomeas, el residuo de filtro se aclaró con acetato de etilo y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1, después 5:1). Esto dio 113 mg de producto diana impurificado (32 % de pureza, 17 % del teórico) que adicionalmente se hicieron reaccionar inmediatamente.
- 10 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,37$ min; EM [IENpos]: $m/z = 207$ (M-HBr)⁺.

Ejemplo 57A

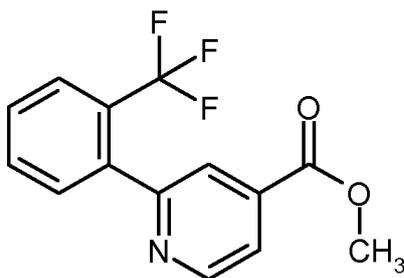
2-(Bromometil)-5-(2,3-diclorofenil)tiofeno



- 15 Se hicieron reaccionar 89 mg (0,31 mmol) del compuesto del Ejemplo 53A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 56A. Esto dio, en una pureza del 86 %, 70 mg (30 % del teórico) del compuesto diana.
- CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,08$ min; EM [IENpos]: $m/z = 241$ y 243 (M-HBr)⁺.

Ejemplo 58A

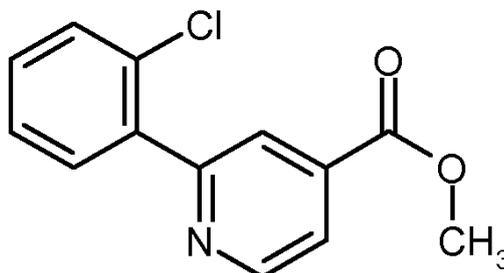
2-[2-(Trifluorometil)fenil]isonicotinato de metilo



- 20 En una atmósfera de argón, se disolvieron 500 mg (2,31 mmol) de 2-bromoisonicotinato de metilo y 694 mg (3,47 mmol) de ácido 2-(trifluorometil)-fenilborónico en 10 ml de tolueno. Después, se añadieron 106 mg (0,12 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 91 mg (0,23 mmol) de tri-*terc*-butilfosfina y 982 mg (4,63 mmol) de fosfato potásico, y bajo argón, la mezcla se calentó hasta 110 °C durante 20 h. Para el tratamiento, se diluyó a TA con 15 ml de acetato de etilo y 15 ml de agua, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con 15 ml
- 25 de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 20:1, después 10:1). Esto dio 498 mg (59 % del teórico) del compuesto diana con una pureza del 77 %. Una segunda fracción de producto de baja pureza se purificó adicionalmente de acuerdo con Procedimiento 19. Esto dio 54 mg más (8 % del teórico) del compuesto diana.
- 30 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,21$ min; EM [IENpos]: $m/z = 282$ (M+H)⁺.

Ejemplo 59A

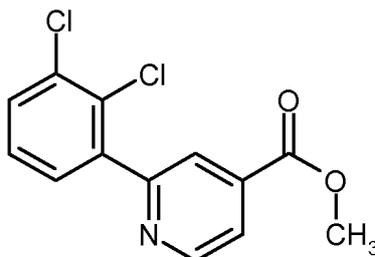
2-(2-Clorofenil)isonicotinato de metilo



5 Se hicieron reaccionar entre sí 500 mg (2,31 mmol) de 2-bromoisonicotinato de metilo y 597 mg (3,47 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 58A. Esto dio 323 mg (56 % del teórico) del compuesto diana.
CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,15$ min; EM [IENpos]: $m/z = 248$ (M+H)⁺.

Ejemplo 60A

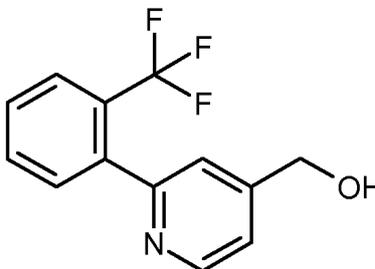
2-(2,3-Diclorofenil)isonicotinato de metilo



10 En una atmósfera de argón, se disolvieron 250 mg (1,16 mmol) de 2-bromoisonicotinato de metilo y 331 mg (1,74 mmol) de ácido 2,3-diclorofenilborónico en 5 ml de tolueno. Después, se añadieron 53 mg (0,06 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 46 mg (0,12 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo y 491 mg (2,31 mmol) de fosfato potásico, y bajo argón, la mezcla se calentó hasta 110 °C durante 20 h. Para el tratamiento,
15 se diluyó a TA con 15 ml de acetato de etilo y 15 ml de agua, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con 15 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 138 mg (42 % del teórico) del compuesto diana con una pureza del 87 %.
CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,13$ min; EM [IENpos]: $m/z = 282$ y 284 (M+H)⁺.

Ejemplo 61A

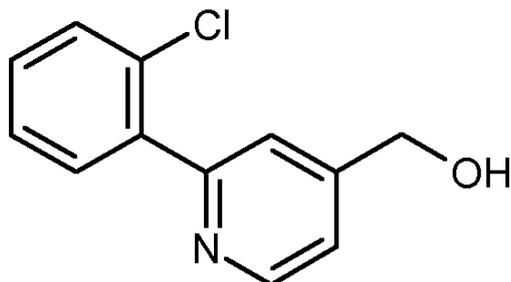
{2-[2-(Trifluorometil)fenil]piridin-4-il}metanol



25 Se disolvieron 432 mg (1,54 mmol) del compuesto del Ejemplo 58A en 10 ml de THF y se añadieron 1,08 ml (1,08 mmol) de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF a -10 °C. Después de que la adición hubo finalizado, se agitó a TA durante 2 h. Para el tratamiento, se añadieron 4 ml de una solución saturada de tartrato de sodio y potasio a TA y se extrajo con 15 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con 10 ml de una solución saturada de tartrato de sodio y potasio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Esto dio 497 mg (>100 % del teórico) del compuesto diana que se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.
30 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 1,40$ min; EM [IENpos]: $m/z = 254$ (M+H)⁺.

Ejemplo 62A

[2-(2-Clorofenil)piridin-4-il]metanol

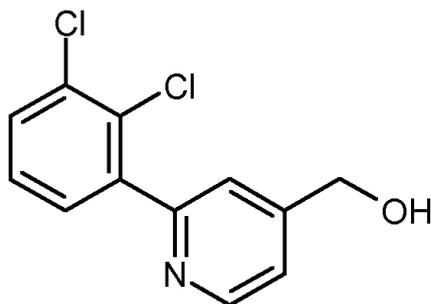


5 Se hicieron reaccionar 323 mg (1,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 59A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 61A. Esto dio 303 mg (>100 % del teórico) del compuesto diana que se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,61 (d, 2H), 5,47 (t, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,53-7,60 (m, 3H), 8,61 (d, 1H).

Ejemplo 63A

10 [2-(2,3-Diclorofenil)piridin-4-il]metanol

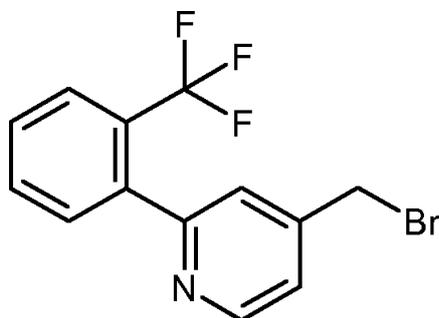


Se hicieron reaccionar 138 mg (0,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 61A. Esto dio 132 mg (90 % del teórico) del compuesto diana en una pureza del 84 % que se hicieron reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

15 CL/EM [Procedimiento 2]: T_r = 0,78 min; EM [IENpos]: m/z = 254 y 256 (M+H)⁺.

Ejemplo 64A

4-(Bromometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]piridina

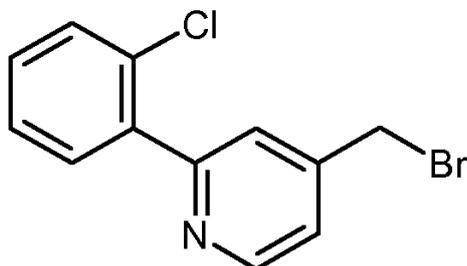


20 Se disolvieron 495 mg (1,96 mmol) del compuesto del Ejemplo 61A y 615 mg (2,35 mmol) de trifetilfosfina en 15 ml de THF y se añadieron 778 mg (2,35 mmol) de tetrabromuro de carbono a TA. Después de que la adición hubo finalizado, la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Para el tratamiento, la mezcla se filtró a través de 20 g de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice (fase móvil: en primer lugar ciclohexano/acetato de etilo 70:30, después acetato de etilo). Esto dio, en una pureza del 90 %, 149 mg (22 % del teórico) del compuesto diana, que adicionalmente se hicieron reaccionar inmediatamente.

25 CL/EM [Procedimiento 3]: T_r = 1,23 min; EM [IENpos]: m/z = 318 (M+H)⁺.

Ejemplo 65A

4-(Bromometil)-2-(2-clorofenil)piridina

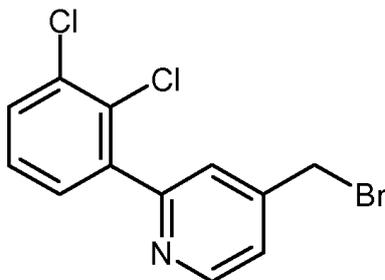


5 Se hicieron reaccionar 294 mg (1,34 mmol) del compuesto del Ejemplo 62A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 64A. Esto dio, en una pureza del 89 %, 242 mg (57 % del teórico) del compuesto diana, que adicionalmente se hicieron reaccionar inmediatamente.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,08$ min; EM [IENpos]: $m/z = 282$ y 284 (M+H)⁺.

Ejemplo 66A

4-(Bromometil)-2-(2,3-diclorofenil)piridina

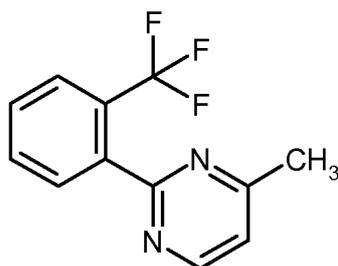


10 Se hicieron reaccionar 131 mg (0,52 mmol) del compuesto del Ejemplo 63A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 54A. Esto dio 81 mg (50 % del teórico) del compuesto diana, que adicionalmente se hicieron reaccionar inmediatamente.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,08$ min; EM [IENpos]: $m/z = 316$, 318 y 320 (M+H)⁺.

Ejemplo 67A

4-Metil-2-[2-(trifluorometil)fenil]pirimidina

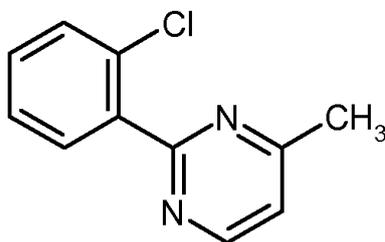


20 En una atmósfera de argón, se disolvieron 250 mg (1,95 mmol) de 2-cloro-4-metilpirimidina y 583 mg (2,92 mmol) de ácido 2-(trifluorometil)-fenilborónico en 8 ml de tolueno. Después, se añadieron 89 mg (0,10 mmol) de tris(dibencilideno)acetato de paladio, 77 mg (0,19 mmol) de 2-diciclohexil-fosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo y 826 mg (3,89 mmol) de fosfato potásico, y bajo argón, la mezcla se calentó hasta 110 °C durante 20 h. Para el tratamiento, se diluyó a TA con 15 ml de acetato de etilo y 15 ml de agua, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con 15 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 9:1, después 4:1). Esto dio 249 mg (54 % del teórico) del compuesto diana con una pureza del 87 %.

25 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,02$ min; EM [IENpos]: $m/z = 239$ (M+H)⁺.

Ejemplo 68A

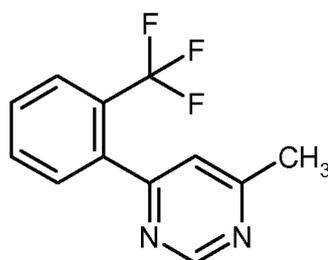
2-(2-Clorofenil)-4-metilpirimidina



- 5 Se hicieron reaccionar 250 mg (1,95 mmol) de 2-cloro-4-metilpirimidina de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 67A. Esto dio 202 mg (34 % del teórico) del compuesto diana con una pureza del 66 %.
CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,90$ min; EM [IENpos]: $m/z = 205$ (M+H)⁺.

Ejemplo 69A

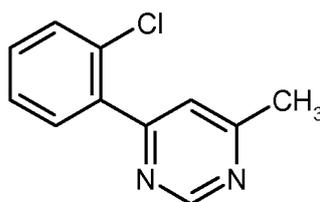
4-Metil-6-[2-(trifluorometil)fenil]pirimidina



- 10 Se hicieron reaccionar 250 mg (1,95 mmol) de 4-cloro-6-metilpirimidina de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 67A. Esto dio 332 mg (70 % del teórico) del compuesto diana.
CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,04$ min; EM [IENpos]: $m/z = 239$ (M+H)⁺.

Ejemplo 70A

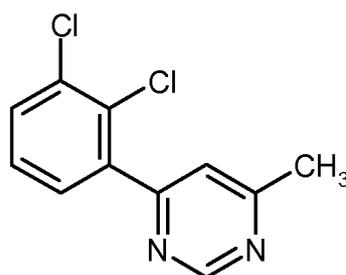
4-Metil-6-[2-clorofenil]pirimidina



- 15 Se hicieron reaccionar 250 mg (1,95 mmol) de 4-cloro-6-metilpirimidina de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 67A. Esto dio 191 mg (43 % del teórico) del compuesto diana.
CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,99$ min; EM [IENpos]: $m/z = 205$ (M+H)⁺.

Ejemplo 71A

- 20 4-(2,3-Diclorofenil)-6-metilpirimidina

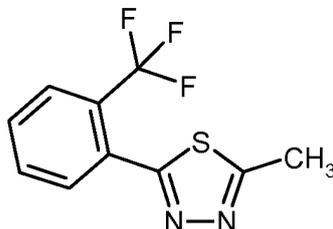


Se hicieron reaccionar 250 mg (1,95 mmol) de 4-cloro-6-metilpirimidina de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 67A. Esto dio 185 mg (40 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 1,93$ min; EM [IENpos]: $m/z = 239$ y 241 (M+H)⁺.

Ejemplo 72A

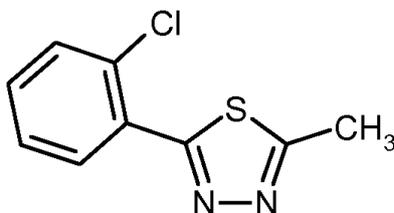
2-Metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol



- 5 Se hicieron reaccionar 500 mg (1,95 mmol) de 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 67A. Esto dio 331 mg (36 % del teórico) del compuesto diana con una pureza del 75 %.
CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,93$ min; EM [IENpos]: $m/z = 245$ (M+H)⁺.

Ejemplo 73A

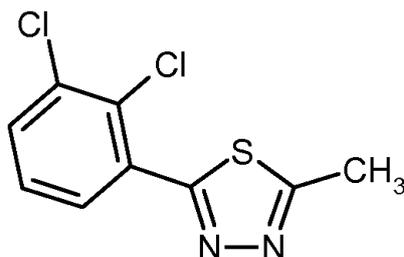
2-(2-Clorofenil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol



- 10 Se hicieron reaccionar 315 mg (1,76 mmol) de 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 44A. Esto dio 155 mg (36 % del teórico) del compuesto diana.
CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,92$ min; EM [IENpos]: $m/z = 211$ (M+H)⁺
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,82$ (s, 3H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H).

Ejemplo 74A

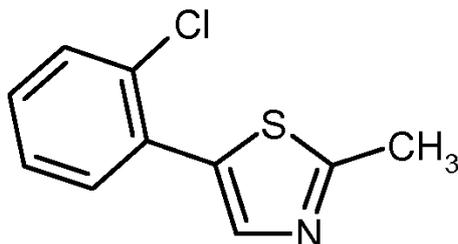
2-(2,3-Diclorofenil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol



- 20 Se hicieron reaccionar 310 mg (1,73 mmol) de 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 44A. Esto dio 91 mg (21 % del teórico) del compuesto diana.
CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 2,13$ min; EM [IENpos]: $m/z = 245$ y 247 (M+H)⁺.

Ejemplo 75A

5-(2-Clorofenil)-2-metil-1,3-tiazol

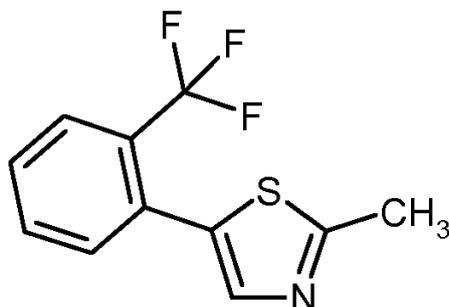


Se hicieron reaccionar 756 mg (2,92 mmol) de bromhidrato de 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 67A. En esta reacción, se usaron 2,49 g (11,68 mmol) de fosfato potásico como base. Esto dio 181 mg (30 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,21$ min; EM [IENpos]: $m/z = 210$ (M+H)⁺.

5 Ejemplo 76A

2-Metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol



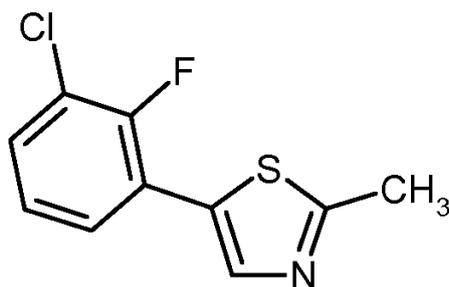
Se hicieron reaccionar 430 mg (1,66 mmol) de bromhidrato de 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 44A. En esta reacción, se usaron 1,41 g (6,64 mmol) de fosfato potásico como base. Esto dio 52 mg (13 % del teórico) del compuesto diana.

10

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,08$ min; EM [IENpos]: $m/z = 244$ (M+H)⁺.

Ejemplo 77A

5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-tiazol

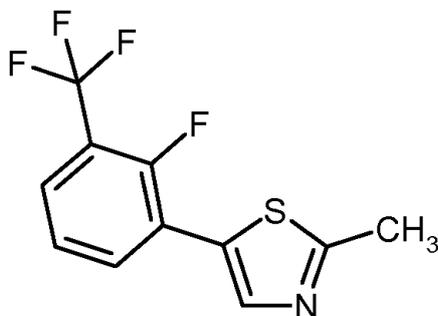


15 Se hicieron reaccionar 586 mg (2,26 mmol) de bromhidrato de 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 44A. En esta reacción, se usaron 1,92 g (9,05 mmol) de fosfato potásico como base. Esto dio 147 mg (29 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,27$ min; EM [IENpos]: $m/z = 228$ (M+H)⁺.

Ejemplo 78A

20 5-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1,3-tiazol

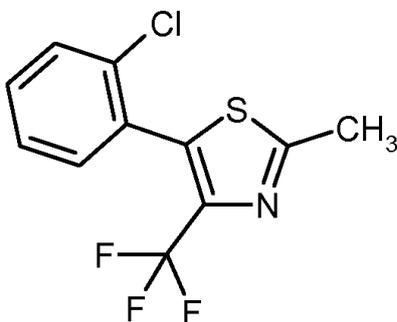


Se hicieron reaccionar 350 mg (1,35 mmol) de bromhidrato de 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 44A. En esta reacción, se usaron 1,15 g (5,41 mmol) de fosfato potásico como base. El tiempo de reacción fue 2 h. Esto dio 89 mg (25 % del teórico) del compuesto diana.

25 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,12$ min; EM [IENpos]: $m/z = 262$ (M+H)⁺.

Ejemplo 79A

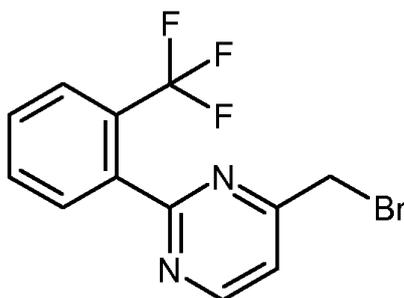
5-(2-Clorofenil)-2-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol



5 Se hicieron reaccionar 635 mg (1,94 mmol) de bromhidrato de 5-bromo-2-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 44A. En esta reacción, se usaron 1,15 g (5,41 mmol) de fosfato potásico como base. Esto dio 142 mg (26 % del teórico) del compuesto diana.
CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,34$ min; EM [IENpos]: $m/z = 278$ (M+H)⁺.

Ejemplo 80A

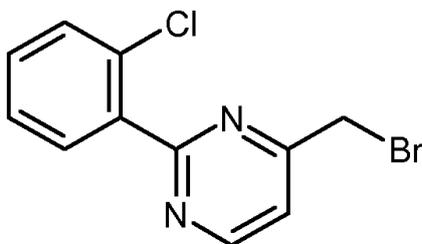
4-(Bromometil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]pirimidina



10 Se calentaron a reflujo 247 mg (1,04 mmol) del compuesto del Ejemplo 67A junto con 185 mg (1,04 mmol) de *N*-bromosuccinimida y 17 mg (0,10 mmol) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo en 3 ml de tetracloruro de carbono durante 18 h. Para el tratamiento, se enfrió hasta TA y se añadieron 10 ml de diclorometano. Se lavó con 5 ml de agua y la fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con 5 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se secó brevemente a alto vacío y se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional. Esto dio 303 mg de producto que contenía el compuesto diana con una pureza del 20 % (se corresponde al 20 % del teórico). El componente principal del producto en bruto fue material de partida sin reaccionar (Ejemplo 67A).
15 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,02$ min; EM [IENpos]: $m/z = 317$ y 319 (M+H)⁺.

Ejemplo 81A

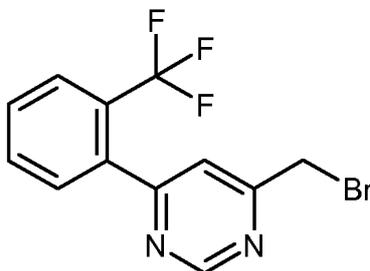
4-(Bromometil)-2-(2-clorofenil)pirimidina



25 Se hicieron reaccionar 200 mg (0,98 mmol) del compuesto del Ejemplo 68A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 80A. Esto dio 259 mg (19 % del teórico) del compuesto diana en una pureza de aproximadamente el 20 %. El componente principal del producto en bruto fue material de partida sin reaccionar (Ejemplo 68A).
CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,00$ min; EM [IENpos]: $m/z = 283$ y 285 (M+H)⁺.

Ejemplo 82A

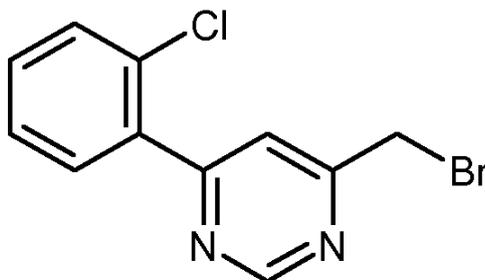
4-(Bromometil)-6-[2-(trifluorometil)fenil]pirimidina



- 5 Se hicieron reaccionar 332 mg (1,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 69A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 80A. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 37 mg (8 % del teórico) del compuesto diana.
CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,19$ min; EM [IENpos]: $m/z = 317$ y 319 (M+H)⁺.

Ejemplo 83A

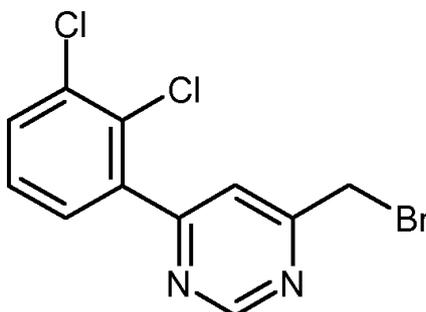
4-(Bromometil)-6-[2-clorofenil]pirimidina



- 10 Se hicieron reaccionar 191 mg (0,93 mmol) del compuesto del Ejemplo 70A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 80A. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 27 mg (10 % del teórico) del compuesto diana.
CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,15$ min; EM [IENpos]: $m/z = 283$ y 285 (M+H)⁺.

Ejemplo 84A

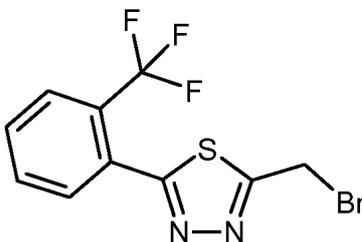
4-(Bromometil)-6-(2,3-diclorofenil)pirimidina



- 20 Se hicieron reaccionar 185 mg (0,93 mmol) del compuesto del Ejemplo 71A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 80A. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 23 mg (9 % del teórico) del compuesto diana.
CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 2,32$ min; EM [IENpos]: $m/z = 317$, 319 y 321 (M+H)⁺.

Ejemplo 85A

2-(Bromometil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol

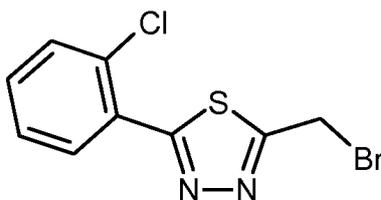


5 Se calentaron a reflujo 172 mg (0,70 mmol) del compuesto del Ejemplo 72A junto con 251 mg (1,41 mmol) de *N*-bromosuccinimida y 12 mg (0,07 mmol) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo en 5 ml de tetracloruro de carbono durante 8 h. Para el tratamiento, se enfrió a TA y se añadieron 10 ml de diclorometano. Se lavó con 5 ml de agua y la fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con 5 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 33 mg (15 % del teórico) del compuesto diana.

10 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,05$ min; EM [IENpos]: $m/z = 323$ y 325 (M+H)⁺.

Ejemplo 86A

2-(Bromometil)-5-(2-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol

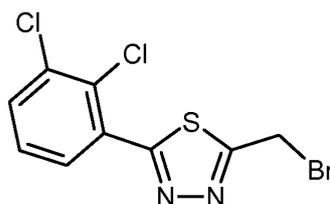


15 Se hicieron reaccionar 185 mg (0,88 mmol) del compuesto del Ejemplo 73A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 85A. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 31 mg (12 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 2,21$ min; EM [IENpos]: $m/z = 289$ y 291 (M+H)⁺.

Ejemplo 87A

2-(Bromometil)-5-(2,3-diclorofenil)-1,3,4-tiadiazol

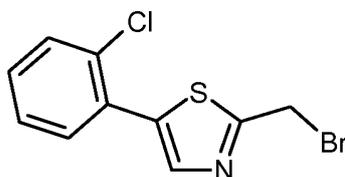


20 Se hicieron reaccionar 91 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 74A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 85A. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 38 mg (32 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,30$ min; EM [IENpos]: $m/z = 323$, 325 y 327 (M+H)⁺.

Ejemplo 88A

2-(Bromometil)-5-(2-clorofenil)-1,3-tiazol

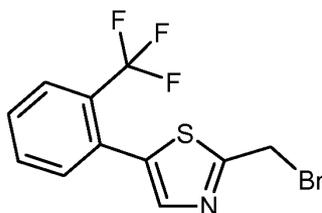


Se calentaron a reflujo 180 mg (0,86 mmol) del compuesto del Ejemplo 75A junto con 229 mg (1,29 mmol) de *N*-

- 5 bromosuccinimida y 14 mg (0,09 mmol) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo en 5 ml de tetracloruro de carbono durante 8 h. Para el tratamiento, se enfrió hasta TA y se añadieron 10 ml de diclorometano. Se lavó con 5 ml de agua y la fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con 5 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 66 mg (27 % del teórico) del compuesto diana. CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,42$ min; EM [IENpos]: $m/z = 288$ y 290 (M+H)⁺.

Ejemplo 89A

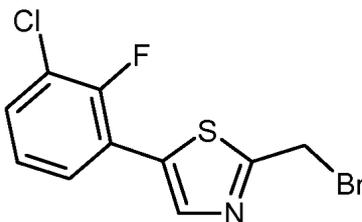
2-(Bromometil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol



- 10 Se hicieron reaccionar 110 mg (0,45 mmol) del compuesto del Ejemplo 76A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 88A. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 40 mg (27 % del teórico) del compuesto diana. CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,17$ min; EM [IENpos]: $m/z = 322$ y 324 (M+H)⁺.

Ejemplo 90A

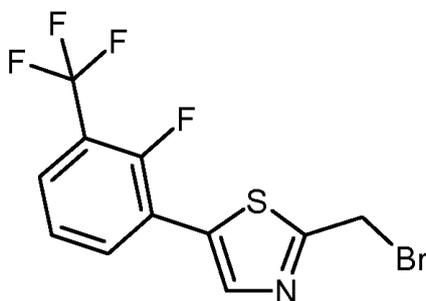
- 15 2-(Bromometil)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-1,3-tiazol



- 20 Se hicieron reaccionar 142 mg (0,62 mmol) del compuesto del Ejemplo 77A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 88A. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 70 mg (37 % del teórico) del compuesto diana. CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,21$ min; EM [IENpos]: $m/z = 306$ y 308 (M+H)⁺.

Ejemplo 91A

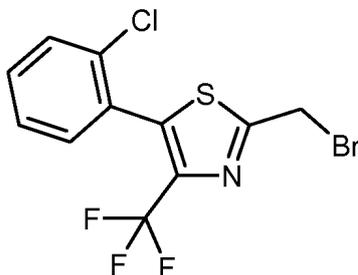
2-(Bromometil)-5-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol



- 25 Se hicieron reaccionar 120 mg (0,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 78A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 88A. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 60 mg (38 % del teórico) del compuesto diana. CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,20$ min; EM [IENpos]: $m/z = 340$ y 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 92A

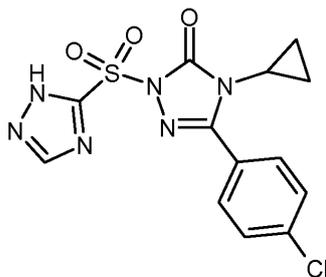
2-(Bromometil)-5-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol



5 Se hicieron reaccionar 140 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 79A de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 88A. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 49 mg (27 % del teórico) del compuesto diana.
CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,27$ min; EM [IENpos]: $m/z = 356$ y 358 (M+H)⁺.

Ejemplo 93A

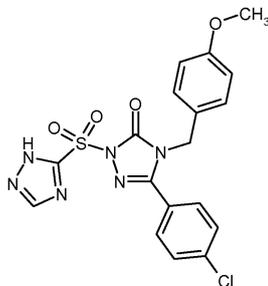
5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-(1H-1,2,4-triazol-5-ilsulfonil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



10 Se disolvieron 300 mg (1,27 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona [preparación de acuerdo con el documento WO 2007/134862 Ejemplo 36A] en 10 ml de THF y se añadieron 143 mg (1,27 mmol) de *tert*-butóxido potásico a -78 °C. Durante un periodo de 30 min, la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó a esta temperatura durante 20 min más. Después, la mezcla se enfrió una vez más a -78 °C y se añadieron 213 mg
15 (1,27 mmol) de cloruro de 1H-1,2,4-triazol-5-sulfonilo, disueltos en 5 ml de THF. Durante un periodo de 30 min, la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó a esta temperatura durante 20 h más. Para el tratamiento, se añadieron 10 ml de agua. Se extrajo dos veces con 15 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 136 mg (29 % del teórico) del compuesto diana.
20 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,91$ min; $m/z = 367$ (M+H)⁺.

Ejemplo 94A

5-(4-Clorofenil)-4-(4-metoxibencil)-2-(1H-1,2,4-triazol-5-ilsulfonil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

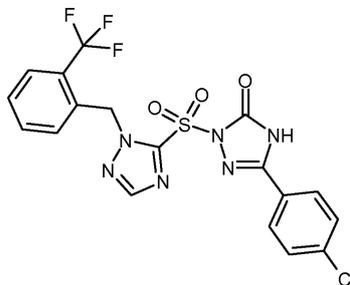


25 Se disolvieron 529 mg (1,68 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-(4-metoxibencil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona [preparación de acuerdo con el documento WO 2007/134862 Ejemplo 55A] en 10 ml de acetonitrilo y se añadieron sucesivamente 1,09 g (3,35 mmol) de carbonato de cesio y 281 mg (1,68 mmol) de cloruro de 1H-1,2,4-triazol-5-sulfonilo, disueltos en 5 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 90 min. Para el tratamiento, se añadieron 10 g de gel de sílice y el disolvente se retiró a vacío. El producto en bruto, adsorbido sobre gel de sílice, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: en primer lugar acetato de etilo, después
30 diclorometano/metanol 90:10 → 80:20). Esto dio 268 mg (32 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,21$ min; $m/z = 447$ (M+H)⁺.

Ejemplo 95A

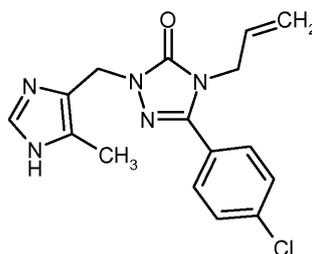
5-(4-Clorofenil)-2-({1-[2-(trifluorometil)bencil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-il}sulfonyl)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 Se disolvieron 230 mg (0,38 mmol) del compuesto del Ejemplo 116 en 5 ml de acetonitrilo y se añadieron 417 mg (0,76 mmol) de nitrato amónico de cerio(IV), disueltos en 5 ml de agua. Después, la mezcla se agitó a 70 °C durante 20 h. Para el tratamiento, se concentró a vacío y el residuo se recogió en 15 ml de agua y se extrajo dos veces con 15 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: 10 diclorometano/metanol 99:1 → 90:10). Esto dio 130 mg (70 % del teórico) del compuesto diana.
 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,22$ min; $m/z = 485$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,59$ (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,12 (s, 1H).

Ejemplo 96A

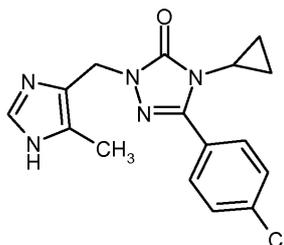
- 15 4-Alil-5-(4-clorofenil)-2-[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



- 20 Se disolvieron 100 mg (0,89 mmol) de 4-hidroximetil-5-metil-1*H*-imidazol, 252 mg (1,07 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A y 370 mg (2,68 mmol) de carbonato potásico en 4,5 ml de DMF y 4,5 ml de agua y se agitó en un horno microondas a 200 °C durante 75 min. Después de enfriar hasta TA, para el tratamiento, se diluyó con 10 ml de agua y la mezcla se extrajo dos veces con 15 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: en primer lugar ciclohexano/acetato de etilo 1:1, después diclorometano/metanol 10:1). Esto dio 153 mg (52 % del teórico) del compuesto diana con una pureza del 73 %.
 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 0,82$ min; EM [IENpos]: $m/z = 330$ (M+H)⁺.

25 Ejemplo 97A

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona

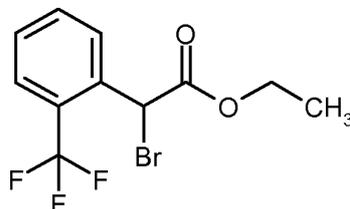


- 30 De manera análoga al compuesto en el Ejemplo 96A, se hicieron reaccionar entre sí 181 mg (1,62 mmol) de 4-hidroximetil-5-metil-1*H*-imidazol, 381 mg (1,62 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona [preparación de acuerdo con el documento WO 2007/134862 Ejemplo 36A] y 670 mg (4,85 mmol) de carbonato potásico. Esto dio 180 mg (47 % del teórico) del compuesto diana en una pureza del 76 %.

CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 0,82$ min; EM [IENpos]: $m/z = 330$ (M+H)⁺.

Ejemplo 98A

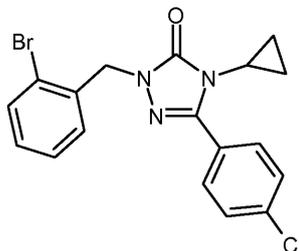
Bromo[2-(trifluorometil)fenil]acetato de etilo



- 5 Se cargaron inicialmente 585 mg (3,89 mmol) de bromato sódico en 2 ml de agua y se añadieron 300 mg (1,29 mmol) de 2-(trifluorometil)fenilacetato de etilo, disueltos en 2,5 ml de acetato de etilo a TA. Después, se añadió lentamente una solución de 403 mg (3,89 mmol) de bisulfito sódico en 3,8 ml de agua. La mezcla se agitó a TA durante 18 h. Después, se añadieron 5 ml de una solución acuosa al 10 % de ditionito sódico a la mezcla de reacción. Se extrajo con 15 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó una vez con 5 ml de solución al 10 de ditionito sódico y 5 ml de una solución saturada de cloruro sódico en cada caso. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 20:1, después 10:1). Esto dio 186 mg de una mezcla que consiste en el compuesto del título y el material de partida 2-(trifluorometil)fenilacetato de etilo (proporción 16:84 de acuerdo con CG/EM [Procedimiento 20]). Esta mezcla se hizo reaccionar una vez más con 362 mg (2,40 mmol) de bromato sódico y 250 mg (2,40 mmol) de bisulfito sódico de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente. El tratamiento dio una mezcla del 31 % de compuesto del título y el 69 % de 2-(trifluorometil)fenilacetato de etilo, que se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.
- 10
- 15
- CG/EM [Procedimiento 20]: $T_r = 4,28$ min; EM [IENpos]: $m/z = 237$ (M-CO₂C₂H₅)⁺.

Ejemplo 99A

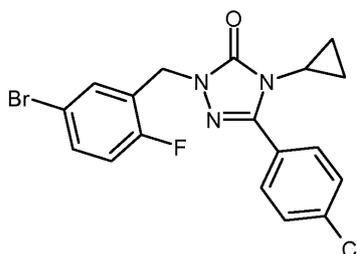
- 20 2-(2-Bromobencil)-5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- Se suspendieron 1,04 g (4,41 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona [preparación de acuerdo con el documento WO 2007/134862 Ejemplo 36A] y 2,16 g (6,62 mmol) de carbonato de cesio en 35 ml de acetonitrilo y se añadieron 1,32 g (5,30 mmol) de bromuro de 2-bromobencilo. La mezcla se agitó a reflujo durante 18 h. Después, el sólido precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido que sobró se agitó en aproximadamente 50 ml de éter dietílico, después se retiró por filtración y se lavó con un poco de éter dietílico. El secado a vacío dio 1,05 g (59 % del teórico) del compuesto diana en forma de un sólido de color blanco.
- 25
- CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,19$ min; EM [IENpos]: $m/z = 404$ y 406 (M+H)⁺
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,58-0,65$ (m, 2H), $0,85-0,93$ (m, 2H), $3,20$ (tt, 1H), $4,99$ (s, 2H), $7,18-7,30$ (m, 2H), $7,34-7,41$ (m, 1H), $7,56-7,61$ (m, 2H), $7,65$ (d, 1H), $7,80$ (d, 2H).

Ejemplo 100A

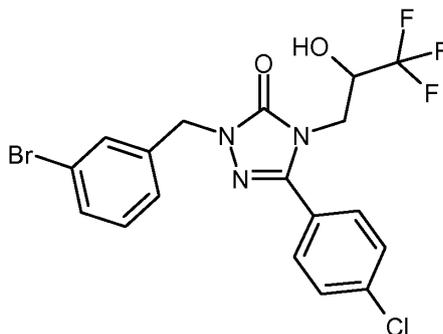
2-(5-Bromo-2-fluorobencil)-5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 Se suspendieron 300 mg (1,27 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona [preparación de acuerdo con el documento WO 2007/134862 Ejemplo 36A] y 622 mg (1,91 mmol) de carbonato de cesio en 5 ml de acetonitrilo y se añadieron 536 mg (1,40 mmol) de 4-bromo-2-(bromometil)-1-fluorobenceno. La mezcla se agitó a reflujo durante 18 h. Después, el sólido precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a vacío hasta un volumen de aproximadamente 1,5 ml. Después de la adición de 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 N, directamente la mezcla se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 427 mg (56 % del teórico) del compuesto diana con una pureza del 71 %.
- CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,23$ min; EM [IENpos]: $m/z = 422$ y 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 101A

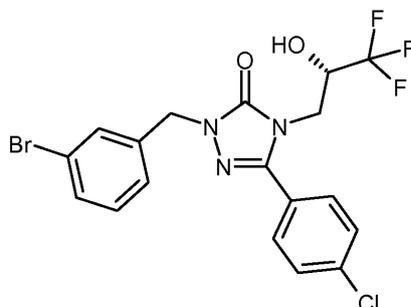
- 10 2-(3-Bromobencil)-5-(4-clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 Se suspendieron 400 mg (1,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A y 635 mg (1,95 mmol) de carbonato de cesio en 3 ml de acetonitrilo y se añadieron 357 mg (1,43 mmol) de bromuro de 3-bromobencilo. La mezcla se agitó a reflujo durante 20 h. Después, el sólido precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a vacío hasta un volumen de aproximadamente 1,5 ml y directamente se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 507 mg (82 % del teórico) del compuesto diana.
- CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,21$ min; EM [IENpos]: $m/z = 476$ y 478 (M+H)⁺.

Ejemplo 102A

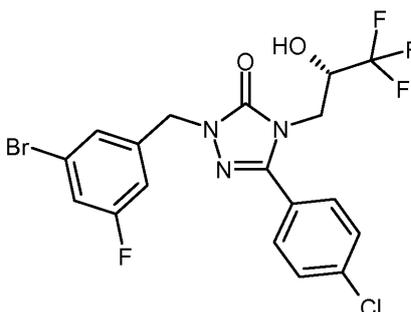
- 2-(3-Bromobencil)-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 20 Se hicieron reaccionar 80 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A de manera análoga a la preparación del Ejemplo 101A. Esto dio 95 mg (76 % del teórico) del compuesto diana.
- CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,21$ min; EM [IENpos]: $m/z = 476$ y 478 (M+H)⁺.

Ejemplo 103A

- 25 2-(3-Bromo-5-fluorobencil)-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

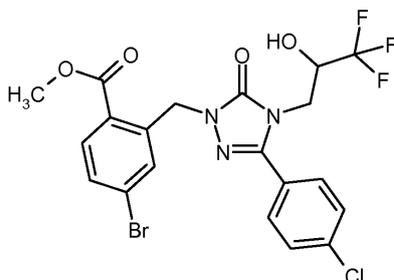


Se hicieron reaccionar 219 mg (0,71 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y 191 mg (0,71 mmol) de 1-bromo-3-(bromometil)-5-fluorobenceno de manera análoga a la preparación del Ejemplo 101A. Esto dio 181 mg (51 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,24$ min; EM [IENpos]: $m/z = 494$ y 496 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 104A

4-Bromo-2-([3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)benzoato de metilo



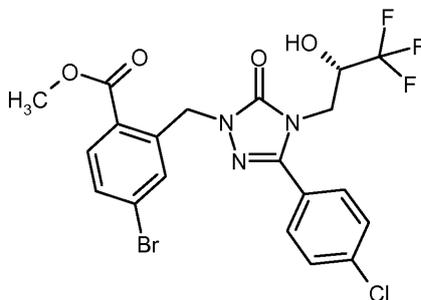
Se suspendieron 450 mg (1,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A y 715 mg (2,19 mmol) de carbonato de cesio en 6 ml de acetonitrilo y se añadieron 708 mg (1,61 mmol) de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo. La mezcla se agitó a reflujo durante 20 h. El sólido precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 1,5 ml. Después de la adición de 1 ml de ácido clorhídrico 1 N, la mezcla se purificó directamente cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 545 mg (64 % del teórico) del compuesto diana en una pureza del 92 %.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,24$ min; EM [IENpos]: $m/z = 534$ y 536 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,81$ - $3,90$ (m, 4H), $4,01$ (dd, 1H), $4,24$ - $4,34$ (m, 1H), $5,29$ - $5,40$ (m, 2H), $6,89$ (d, 1H), $7,42$ (d, 1H), $7,64$ (d, 2H), $7,69$ (dd, 1H), $7,74$ (d, 2H), $7,84$ (d, 1H).

Ejemplo 105A

4-Bromo-2-([3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)benzoato de metilo

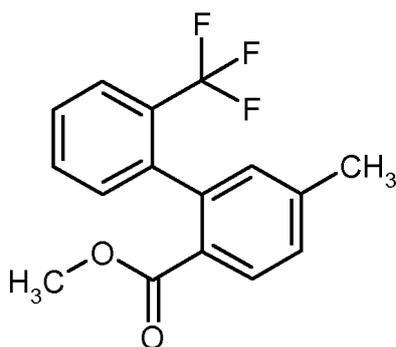


Se suspendieron 515 mg (1,67 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y 818 mg (2,51 mmol) de carbonato de cesio en 10 ml de acetonitrilo, y se añadieron 810 mg (1,84 mmol) de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo. La mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 15 ml de agua y se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 455 mg (51 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,21$ min; EM [IENpos]: $m/z = 534$ y 536 (M+H)⁺.

Ejemplo 106A

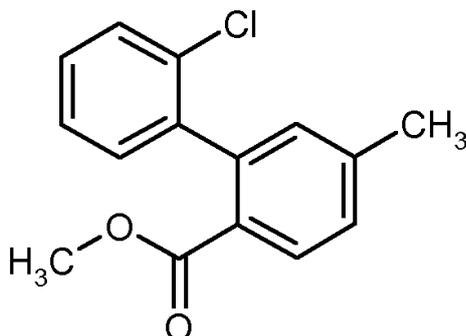
5-Metil-2'-(trifluorometil)bifenil-2-carboxilato de metilo



- 5 Bajo argón, se disolvieron 500 mg (2,18 mmol) de 2-bromo-4-metilbenzoato de metilo junto con 655 mg (3,27 mmol) de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico en 10 ml de tolueno, y se añadieron sucesivamente 86 mg (0,22 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, 100 mg (0,11 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio y 927 mg (4,37 mmol) de fosfato potásico. La mezcla se calentó hasta 110 °C y se agitó a esta temperatura durante 20 h. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces más con 20 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: en primer lugar ciclohexano/acetato de etilo 30:1, después 20:1). Esto dio 597 mg (86 % del teórico) del compuesto diana. 10 CG/EM [Procedimiento 20]: $T_r = 5,55$ min; EM [EIpso]: $m/z = 294$ (M)⁺.

Ejemplo 107A

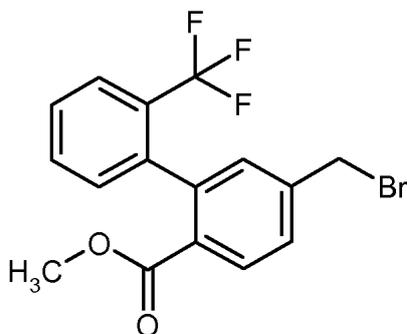
2'-Cloro-5-metilbifenil-2-carboxilato de metilo



- 15 Se hicieron reaccionar 500 mg (2,18 mmol) de 2-bromo-4-metilbenzoato de metilo y 512 mg (3,27 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico de manera análoga a la preparación del Ejemplo 107A. Esto dio 275 mg (48 % del teórico) del compuesto diana. CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,22$ min; EM [IENpos]: $m/z = 261$ (M+H)⁺.

Ejemplo 108A

- 20 5-(Bromometil)-2'-(trifluorometil)bifenil-2-carboxilato de metilo



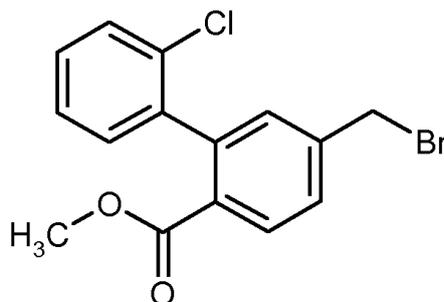
- 25 Se calentaron a reflujo 590 mg (2,01 mmol) del compuesto del Ejemplo 107A, 357 mg (2,01 mmol) de *N*-bromosuccinimida y 33 mg (0,20 mmol) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo en 8 ml de tetracloruro de carbono durante 16 h. Después de enfriar hasta TA se diluyó con 10 ml de diclorometano y se lavó con 10 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó

cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 346 mg (30 % del teórico) del compuesto diana con una pureza del 64 % que adicionalmente se hicieron reaccionar inmediatamente.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,27$ min; EM [IQD]: $m/z = 390$ y 392 ($M+NH_4$)⁺.

Ejemplo 109A

5 5-(Bromometil)-2'-clorobifenil-2-carboxilato de metilo

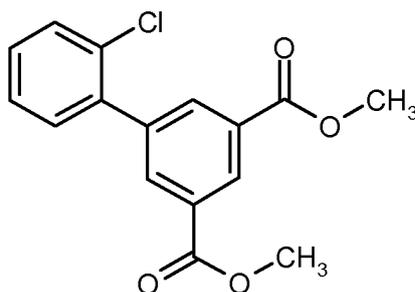


Se hicieron reaccionar 270 mg (1,04 mmol) del compuesto del Ejemplo 108A y N-bromosuccinimida de manera análoga a la preparación del Ejemplo 109A. Esto dio 232 mg (66 % del teórico) del compuesto diana que adicionalmente se hicieron reaccionar inmediatamente.

10 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,22$ min; EM [IQD]: $m/z = 356$ y 358 ($M+NH_4$)⁺.

Ejemplo 110A

2'-Clorobifenil-3,5-dicarboxilato de dimetilo



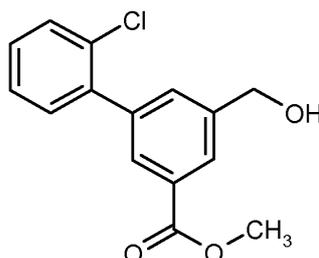
15 Bajo argón se disolvieron 500 mg (1,83 mmol) de 5-bromoisoftalato de dimetilo junto con 429 mg (2,75 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico en 8 ml de tolueno y se añadieron sucesivamente 72 mg (0,18 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, 84 mg (0,09 mmol) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y 777 mg (3,66 mmol) de fosfato potásico. La mezcla se calentó hasta 110 °C y se agitó a esta temperatura durante 20 h. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y se diluyó con 20 ml de acetato de etilo. El sólido se retiró por filtración con succión y el residuo se lavó tres veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Los filtrados combinados se lavaron dos veces con 10 ml de agua en cada caso. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 305 mg (55 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,24$ min; EM [Elpos]: $m/z = 305$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3,92$ (s, 6H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,60-7,68 (m, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,52 (t, 1H).

25 **Ejemplo 111A**

2'-Cloro-5-(hidroximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo



Se disolvieron 305 mg (1,00 mmol) del compuesto del Ejemplo 110A en 6 ml de THF y se añadieron 0,5 ml (0,50

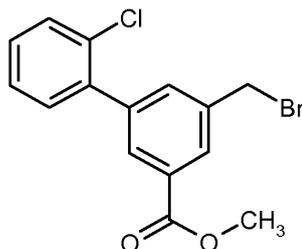
mmol) de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF a -10 °C. Después se agitó a TA durante 1 h. Para el tratamiento, se añadieron 3 ml de una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio a TA, y se extrajo con 15 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con 10 ml de una solución saturada de tartrato de sodio y potasio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 189 mg (68 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,03$ min; EM [IENpos]: $m/z = 277$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,88$ (s, 3H), 4,63 (d, 2H), 5,43 (t, 1H), 7,43-7,47 (m, 3H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H).

Ejemplo 112A

10 5-(Bromometil)-2'-clorobifenil-3-carboxilato de metilo

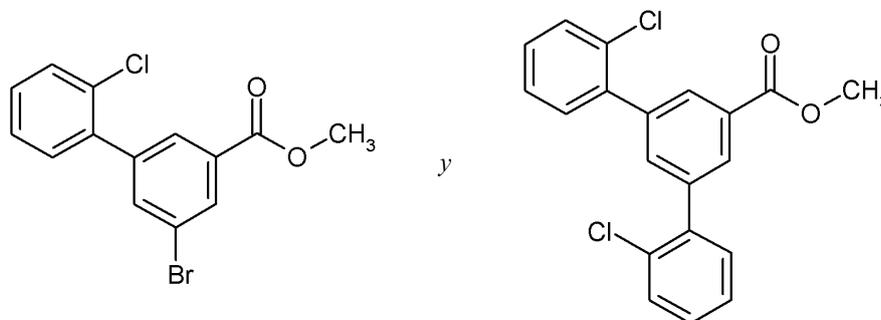


Se disolvieron 187 mg (0,68 mmol) del compuesto del Ejemplo 111A y 266 mg (1,01 mmol) de trifetilfosfina en 6 ml de THF y se añadieron 336 mg (1,01 mmol) de tetrabromuro de carbono a TA. Después se agitó a TA durante 16 h. Para el tratamiento, se filtró a través de 20 g de tierra de diatomeas, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Esto dio 275 mg (>100 % del teórico) del compuesto diana, que adicionalmente se hicieron reaccionar inmediatamente.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,89$ (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,90-7,92 (m, 1H), 8,08-8,11 (m, 1H).

20 **Ejemplo 113A y Ejemplo 114A**

5-Bromo-2'-clorobifenil-3-carboxilato de metilo y 2,2''-dicloro-1,1':3',1''-terfenil-5'-carboxilato de metilo



Bajo argón se añadieron 60 mg (0,05 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) a 300 mg (1,02 mmol) de 3,5-dibromobenzoato de metilo en 6 ml de dioxano. La mezcla se calentó hasta 110 °C y se añadieron sucesivamente 1,0 ml (2,00 mmol) de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico y 239 mg (1,53 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico, disueltos en 1 ml de dioxano. Después se agitó a 110 °C durante 1 h. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces más con 20 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se separó en los componentes por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Esto dio 142 mg (43 % del teórico) de 5-bromo-2'-clorobifenil-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 113A) y 166 mg (46 % del teórico) de 2,2''-dicloro-1,1':3',1''-terfenil-5'-carboxilato de metilo (Ejemplo 114A) como productos de reacción.

Ejemplo 113A:

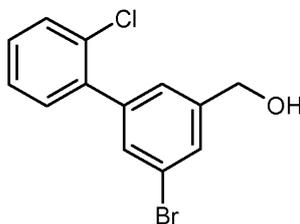
CG/EM [Procedimiento 20]: $T_r = 7,50$ min; EM [IENpos]: $m/z = 324$ y 326 (M)⁺.

35 **Ejemplo 114A:**

CG/EM [Procedimiento 20]: $T_r = 10,26$ min; EM [IENpos]: $m/z = 356$ y 358 (M)⁺.

Ejemplo 115A

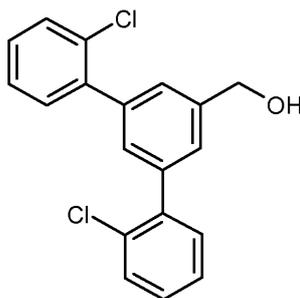
(5-Bromo-2'-clorobifenil-3-il)metanol



- 5 Se disolvieron 170 mg (0,52 mmol) del compuesto del Ejemplo 113A en 6 ml de THF y se añadieron 0,37 ml (0,37 mmol) de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF a -10 °C. Después, la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Para el tratamiento, se añadieron 4 ml de una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio a TA, y se extrajo con 15 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con 10 ml de una solución saturada de tartrato de sodio y potasio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Esto dio 177 mg (>100 % del teórico) del compuesto diana.
- 10 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,39$ min.
CG/EM [Procedimiento 20]: $T_r = 7,67$ min; EM [IENpos]: $m/z = 296$ y 298 (M)⁺.

Ejemplo 116A

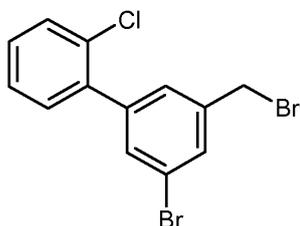
(2,2''-Dicloro-1,1':3',1''-terfenil-5'-il)metanol



- 15 Se hicieron reaccionar 311 mg (0,87 mmol) del compuesto del Ejemplo 114A de manera análoga a la preparación del Ejemplo 115A. Esto dio 283 mg (91 % del teórico) del compuesto diana.
CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,63$ min.
EM [IQD]: $m/z = 346$ (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 117A

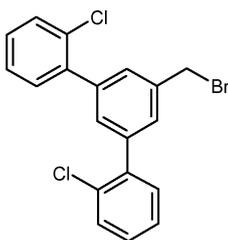
- 20 3'-Bromo-5'-(bromometil)-2-clorobifenilo



- 25 Se disolvieron 177 mg (0,60 mmol) del compuesto del Ejemplo 115A y 187 mg (0,71 mmol) de trifetilfosfina en 4 ml de THF y se añadieron 237 mg (0,71 mmol) de tetrabromuro de carbono a TA. Después, la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Para el tratamiento, se filtró a través de 20 g de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio, en una pureza del 79 %, 129 mg (60 % del teórico) del compuesto diana, que adicionalmente se hicieron reaccionar inmediatamente.
CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,41$ min.

Ejemplo 118A

5'-(Bromometil)-2,2''-dicloro-1,1':3',1''-terfenilo

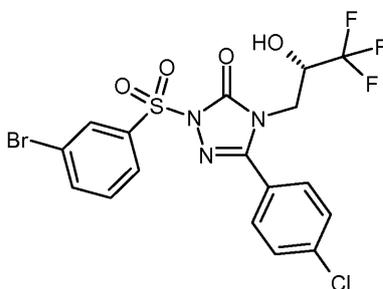


Se hicieron reaccionar 280 mg (0,85 mmol) del compuesto del Ejemplo 116A de manera análoga a la preparación del Ejemplo 117A. La purificación del producto en bruto se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Esto dio 300 mg (76 % del teórico) del compuesto diana.

5 CG/EM [Procedimiento 20]: $T_r = 10,64$ min; EM [IENpos]: $m/z = 390, 392$ y 394 (M)⁺
EM [IQD]: $m/z = 408, 410$ y 412 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 119A

2-[(3-Bromofenil)sulfonil]-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

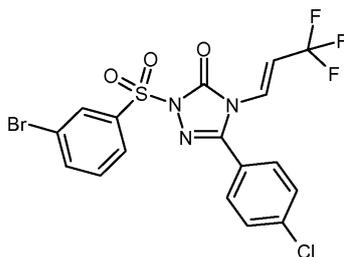


10 Se disolvieron 360 mg (1,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A en 10 ml de THF y, a 0 °C, se añadieron 94 mg (2,34 mmol) de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 20 min, se añadieron 299 mg (1,17 mmol) de cloruro de 3-bromobencenosulfonilo y se agitó a 0 °C durante 1 h. Para el tratamiento, se añadieron 10 ml de agua y la mezcla se extrajo dos veces con 15 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 8:1, después 1:1). Esto dio 181 mg (27 % del teórico) del compuesto diana.

15 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,33$ min; EM [IENpos]: $m/z = 526$ y 528 (M+H)⁺.

Ejemplo 120A

2-[(3-Bromofenil)sulfonil]-5-(4-clorofenil)-4-[(1E)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



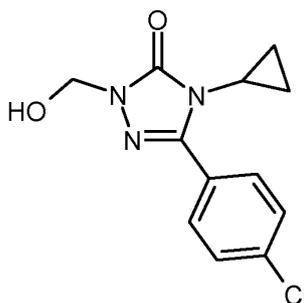
20 Se disolvieron 500 mg (1,63 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A en 10 ml de acetonitrilo y 449 mg (3,25 mmol) de carbonato potásico y se añadieron 415 mg (1,63 mmol) de cloruro de 3-bromobencenosulfonilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Para el tratamiento, se añadieron 10 ml de agua y la mezcla se extrajo dos veces con 15 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 8:1 → 5:1 → 1:1). Esto dio 285 mg (34 % del teórico) del compuesto diana.

25 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,31$ min; EM [IENpos]: $m/z = 508$ y 510 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6,72$ (dc, 1H), 6,89-6,95 (m, 1H), 7,62-7,66 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 3H), 8,05-8,11 (m, 2H), 8,14 (t, 1H).

Ejemplo 121A

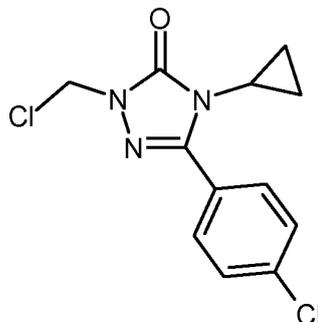
5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-(hidroximetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



Se añadieron 7 ml de una solución al 37 % de formaldehído en agua a 1000 mg (4,24 mmol) de 5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona [preparación de acuerdo con el documento WO 2007/134862 Ejemplo 36A] y se agitó a TA durante 20 h. El sólido precipitado se retiró por filtración con succión y se lavó con agua. El secado a alto vacío dio 878 mg (62 % del teórico) del compuesto diana.
 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,71-0,78 (m, 2H), 0,98-1,06 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,69 (d, 2H).

Ejemplo 122A

2-(Clorometil)-5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

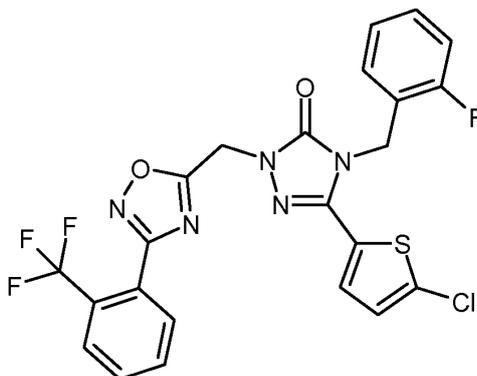


10 Se suspendieron 875 mg (3,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 121A en 3 ml de diclorometano y se añadieron una gota de DMF y 288 μl (3,95 mmol) de cloruro de tionilo. Se agitó a TA durante 3 h. Para el tratamiento, se añadieron 5 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se extrajo una vez con 10 ml de *tert*-butil metil éter. La fase orgánica se lavó una vez con 5 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El secado del residuo a alto vacío dio 803 mg (86 % del teórico) del compuesto diana.
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,74-0,80 (m, 2H), 1,00-1,06 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,72 (d, 2H).

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

20 5-(5-Clorotiofen-2-il)-4-(2-fluorobencil)-2-({3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



Bajo argón se añadieron 95 mg (0,18 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio a una solución de 56 mg (0,15 mmol) de ácido [3-(5-cloro-2-tienil)-4-(2-fluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-

il)acético [preparación de acuerdo con el documento WO 2007/134862 Ejemplo 154A] y 32 μ l (0,18 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,5 ml de DMF seca. Después de 20 min de agitación, se añadieron 34 mg (0,17 mmol) de *N'*-hidroxi-2-(trifluorometil)bencenocarboximidamida. Después, la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Para el tratamiento, se añadieron 10 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de agua y una solución saturada de cloruro sódico en cada caso, se filtraron a través de Extrelut y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en 2 ml de DMF y se agitó en un horno microondas a 250 °C durante 15 min. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró a presión reducida en un evaporador rotatorio y el producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Esto dio 60 mg (72 % del teórico) del compuesto diana en forma

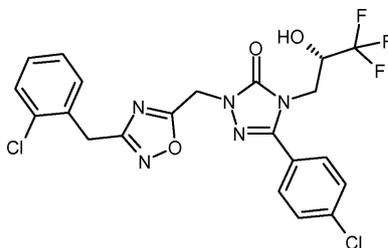
de una resina de color amarillo.

CL/EM [Procedimiento 9]: $T_r = 4,25$ min; EM [IENpos]: $m/z = 536$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,15$ (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,35 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,01-7,29 (m, 3H), 7,23-7,34 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,76-7,89 (m, 2H).

Ejemplo 2

2-[[3-(2-Clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



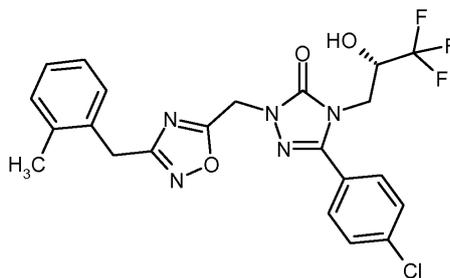
Se disolvieron 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A en 2 ml de tolueno, se añadieron 51 mg (0,28 mmol) de (1Z)-2-(2-clorofenil)-*N'*-hidroxietanoimidamida y 38 mg (0,28 mmol) de carbonato potásico y se calentó a reflujo durante 6 h. Para el tratamiento, se añadieron 10 ml de agua y se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con 10 ml de agua y 10 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 40 mg (59 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,19$ min; EM [IENpos]: $m/z = 514$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,97$ (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,47-4,59 (m, 1H), 4,64 (s a, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,54-7,60 (m, 2H).

Ejemplo 3

5-(4-Clorofenil)-2-[[3-(2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



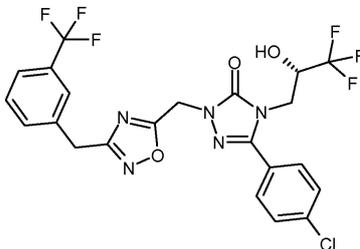
De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 2, 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A dieron 45 mg (69 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,38$ min; EM [IENpos]: $m/z = 494$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,33$ (s, 3H), 3,97 (dd, 1H), 4,01-4,08 (m, 3H), 4,44 (d, 1H), 4,47-4,54 (m, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 7,13-7,22 (m, 4H), 7,49 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

Ejemplo 4

5-(4-Clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-([3-[3-(trifluorometil)encil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



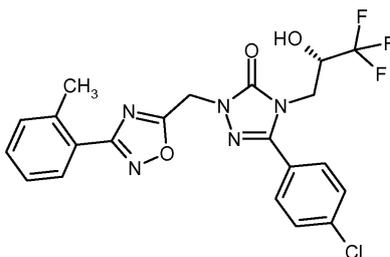
- 5 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 2, 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A dieron 24 mg (34 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,43$ min; EM [IENpos]: $m/z = 548$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,99$ (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,45-4,57 (m, 2H), 5,23-5,34 (m, 2H), 7,41-7,60 (m, 8H).

10 Ejemplo 5

5-(4-Clorofenil)-2-([3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



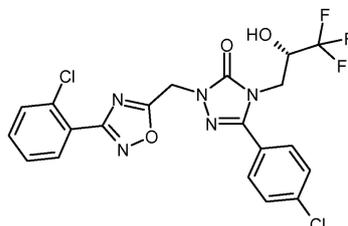
- 15 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 2, 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A dieron, después de un tiempo de reacción de 20 h, 47 mg (74 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,22$ min; EM [IENpos]: $m/z = 480$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,60$ (s, 3H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,06-4,12 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 5,34-5,44 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,94 (d, 1H).

Ejemplo 6

- 20 5-(4-Clorofenil)-2-([3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



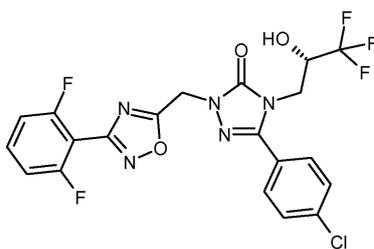
- 25 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 2, 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A dieron, después de un tiempo de reacción de 20 h, 52 mg (79 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,17$ min; EM [IENpos]: $m/z = 500$ y 502 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,95$ -4,15 (m, 2H), 4,51-4,62 (m, 1H), 5,33-5,48 (m, 2H), 7,34-7,56 (m, 5H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,89 (d, 1H).

Ejemplo 7

- 30 5-(4-Clorofenil)-2-([3-(2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



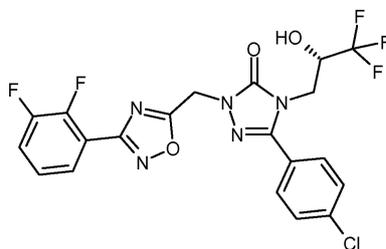
De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 2, 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A dieron, después de un tiempo de reacción de 2 h, 46 mg (70 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,13$ min; EM [IENpos]: $m/z = 502$ (M+H)⁺

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,99$ (dd, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,53-4,62 (m, 1H), 4,66 (d, 1H), 5,36-5,49 (m, 2H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,58-7,64 (m, 2H).

Ejemplo 8

5-(4-Clorofenil)-2-[[3-(2,3-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



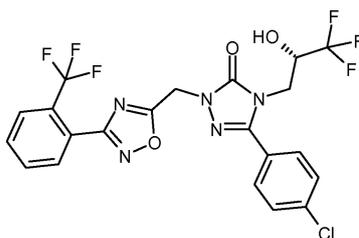
10 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 2, 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A dieron, después de un tiempo de reacción de 2 h, 47 mg (71 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,18$ min; EM [IENpos]: $m/z = 502$ (M+H)⁺

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4,03$ (dd, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 5,35-5,47 (m, 2H), 7,17-7,25 (m, 1H), 7,34 (c, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,79 (t, 1H).

Ejemplo 9

5-(4-Clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-([3-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



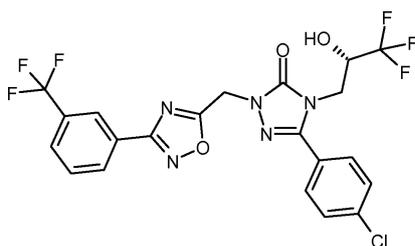
20 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 2, 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A dieron 50 mg (71 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,39$ min; EM [IENpos]: $m/z = 534$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4,01$ (dd, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,47-4,51 (m, 1H), 4,52-4,61 (m, 1H), 5,36-5,47 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,76-7,87 (m, 2H).

Ejemplo 10

5-(4-Clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-([3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



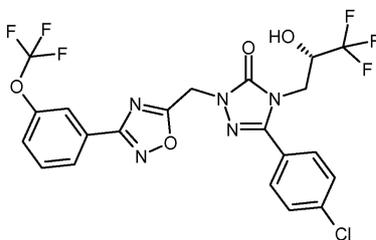
De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 2, 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A dieron, después de un tiempo de reacción de 2 h, 44 mg (62 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,25$ min; EM [IENpos]: $m/z = 534$ (M+H)⁺

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4,05$ (dd, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 5,35-5,45 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 11

5-(4-Clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-([3-(3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



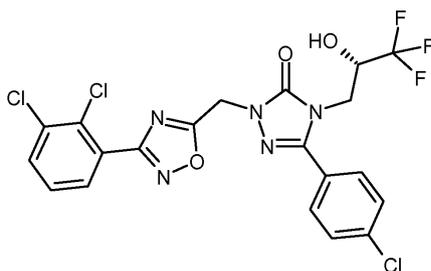
10 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 2, 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A dieron, después de un tiempo de reacción de 2 h, 53 mg (73 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,27$ min; EM [IENpos]: $m/z = 550$ (M+H)⁺

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4,04$ (dd, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 5,34-5,44 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,01 (d, 1H).

Ejemplo 12

5-(4-Clorofenil)-2-([3-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



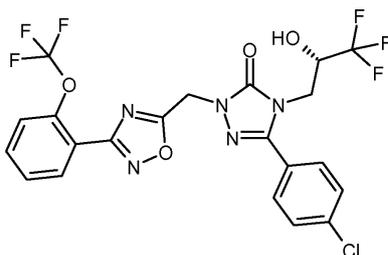
20 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 2, 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A dieron, después de un tiempo de reacción de 20 h, 51 mg (72 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,26$ min; EM [IENpos]: $m/z = 534$ y 536 (M+H)⁺

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 3,99-4,06 (m, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,91 (d, 1H).

Ejemplo 13

5-(4-Clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-([3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

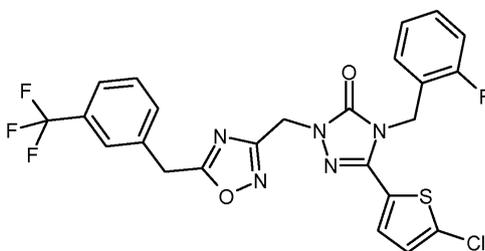


De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 2, 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A dieron, después de un tiempo de reacción de 20 h, 37 mg (52 % del teórico) del compuesto del título.

- 5 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,25$ min; EM [IENpos]: $m/z = 550$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,87$ (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,25-4,34 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,60-7,67 (m, 4H), 7,73-7,80 (m, 3H), 8,09 (dd, 1H).

Ejemplo 14

5-(5-Clorotiofen-2-il)-4-(2-fluorobencil)-2-({5-[3-(trifluorometil)bencil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

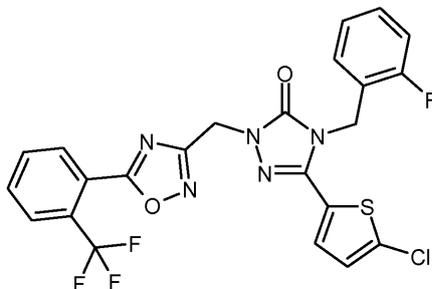


- 10
 15 Bajo argón se añadieron 81 mg (0,16 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio a una solución de 29 mg (0,14 mmol) de ácido 3-(trifluorometil)fenilacético y 27 μ l (0,16 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1,3 ml de DMF seca. Después de 30 min de agitación, se añadieron 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Después, se añadieron 2 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con 5 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 5 ml de agua y una solución de cloruro sódico en cada caso, se filtraron a través de Extrelut y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml de DMF y se agitó en un horno microondas a 250 °C durante 15 min. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró a presión reducida en un evaporador rotatorio y el producto en bruto se purificó por cromatografía [Procedimiento 15]. Esto dio 25 mg (34 % del teórico) del compuesto diana en forma de una resina de color amarillo oscuro.

- 20 CL/EM [Procedimiento 9]: $T_r = 4,28$ min; EM [IENpos]: $m/z = 550$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,12$ (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,32 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,04-7,19 (m, 3H), 7,22-7,34 (m, 1H), 7,43-7,55 (m, 2H), 7,55-7,62 (m, 2H).

Ejemplo 15

- 25 5-(5-Clorotiofen-2-il)-4-(2-fluorobencil)-2-({5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

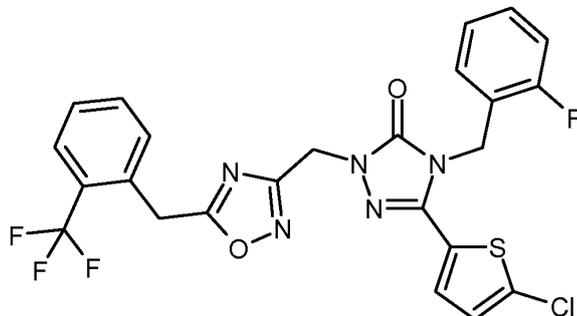


- 30 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 14, 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A dieron 35 mg (49 % del teórico) del compuesto del título.

- EM [IENpos]: $m/z = 536$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,16$ (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,33 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 1H), 7,68-7,78 (m, 2H), 7,83-7,92 (m, 1H), 7,96-8,05 (m, 1H).

Ejemplo 16

5-(5-Clorotiofen-2-il)-4-(2-fluorobencil)-2-([5-[2-(trifluorometil)bencil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



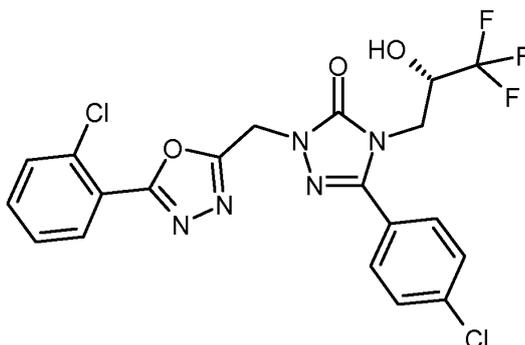
- 5 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 14, 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A dieron 15 mg (20 % del teórico) del compuesto del título.

EM [Clpos]: $m/z = 550$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4,93$ (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,04-7,18 (m, 3H), 7,25-7,35 (m, 1H), 7,35-7,50 (m, 2H), 7,50-7,59 (m, 1H), 7,66-7,75 (m, 1H).

10 Ejemplo 17

5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



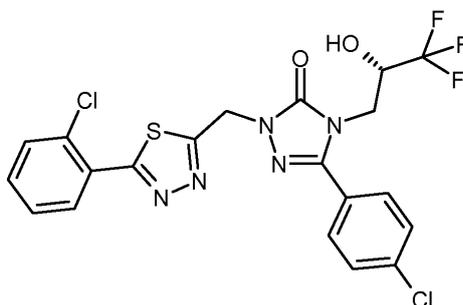
- 15 Se disolvieron 85 mg (0,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A en 5 ml de acetonitrilo y se añadieron 180 mg (0,55 mmol) de carbonato de cesio y 66 mg (0,29 mmol) de 2-(clorometil)-5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Para el tratamiento, se enfrió hasta TA y se añadieron 10 ml de agua. Se extrajo dos veces con 15 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 66 mg (48 % del teórico) del compuesto diana.

20 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,12$ min; EM [IENpos]: $m/z = 500$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,85$ (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 5,41-5,51 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,61-7,69 (m, 3H), 7,70-7,78 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H).

Ejemplo 18

- 25 5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

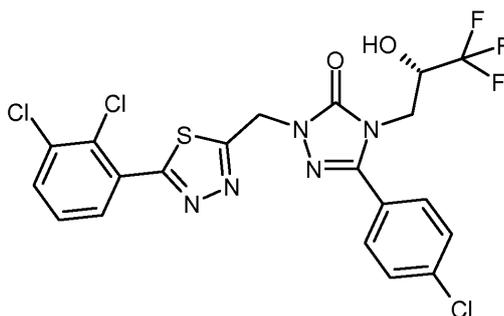


Se disolvieron 30 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A en 3 ml de acetonitrilo y se añadieron 48 mg (0,15 mmol) de carbonato de cesio y 28 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A. La mezcla se agitó a 70 °C durante 8 h. Para el tratamiento, se enfrió hasta TA, se diluyó con 5 ml de metanol y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y después el producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 11 mg (22 % del teórico) del compuesto diana.

- 5 CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 2,48$ min; EM [IENpos]: $m/z = 516$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,85$ (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,24-4,35 (m, 1H), 5,56-5,65 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,59-7,67 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 8,14 (dd, 1H).

Ejemplo 19

- 10 5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2,3-diclorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

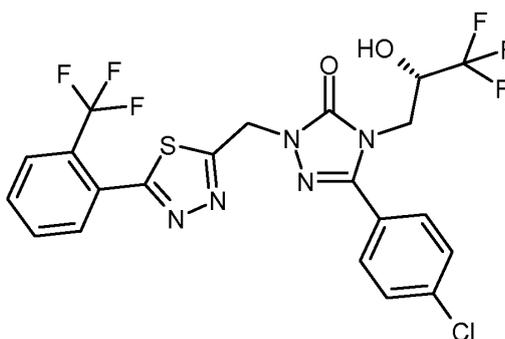


De manera análoga a la preparación del Ejemplo 18, se hicieron reaccionar 36 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A con 38 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A. Esto dio 33 mg (48 % del teórico) del compuesto diana.

- 15 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,25$ min; EM [IENpos]: $m/z = 550$ y 552 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,85$ (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,56-5,66 (m, 2H), 6,94 (s a, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H).

Ejemplo 20

- 20 5-(4-Clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-([5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

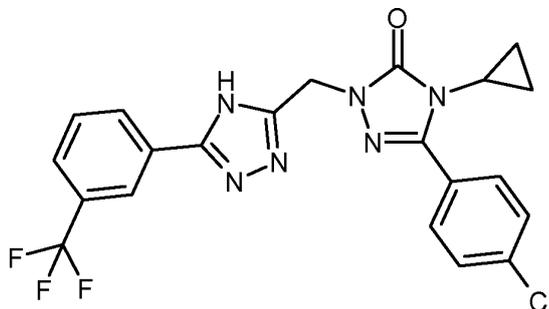


De manera análoga a la preparación del Ejemplo 18, se hicieron reaccionar 33 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A con 35 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 85A. Esto dio 16 mg (27 % del teórico) del compuesto diana.

- 25 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,33$ min; EM [IENpos]: $m/z = 550$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,56-5,65 (m, 2H), 6,92 (s a, 1H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,75-7,88 (m, 5H), 7,97-8,01 (m, 1H).

Ejemplo 21

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-((5-[3-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



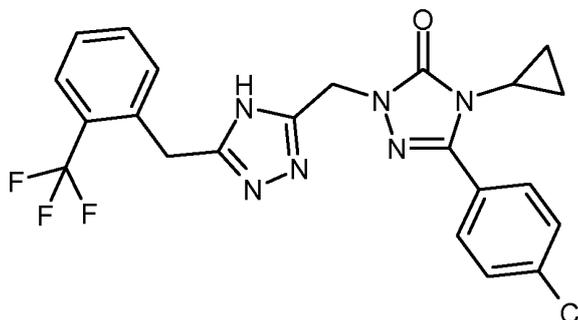
Se disolvieron 100 mg (0,33 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A en 1,6 ml de DMF, se añadieron 109 mg (0,49 mmol) de clorhidrato de 3-trifluorometilbenzamidina y se agitó en un horno microondas a 150 °C durante 45 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida en un evaporador rotatorio y el residuo que sobró se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 70 mg (47 % del teórico) del compuesto diana en forma de un sólido incoloro.

CL/EM [Procedimiento 7]: $T_r = 2,33$ min; EM [IENpos]: $m/z = 461$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,74-0,84$ (m, 2H), 0,99-1,10 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ejemplo 22

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-((5-[2-(trifluorometil)bencil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



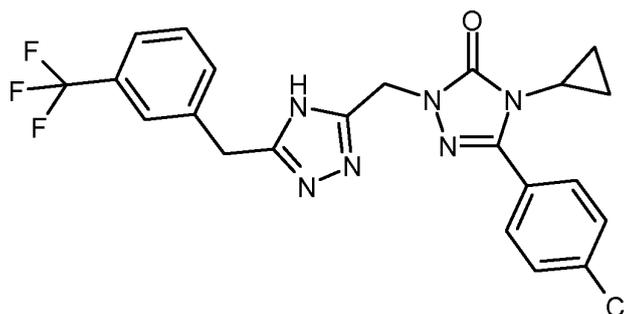
De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 21, 100 mg (0,33 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A dieron 54 mg (35 % del teórico) del compuesto del título.

EM [IENpos]: $m/z = 475$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,70-0,80$ (m, 2H), 0,96-1,06 (m, 2H), 2,92-3,03 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,61-7,71 (m, 3H), 10,80 (s a, 1H).

Ejemplo 23

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-((5-[3-(trifluorometil)bencil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona

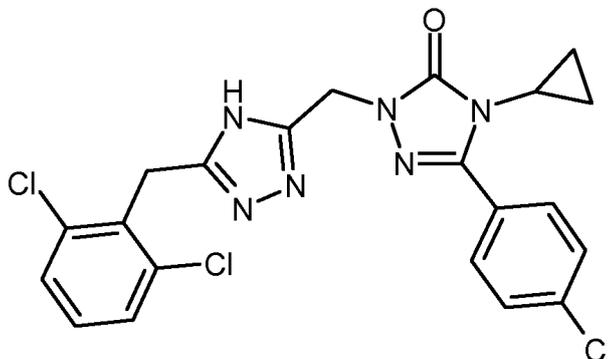


De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 21, 75 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A dieron 55 mg (48 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,42$ min; EM [IENpos]: $m/z = 475$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,70-0,79$ (m, 2H), 0,96-1,06 (m, 2H), 2,93-3,03 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,38-7,51 (m, 5H), 7,56 (s, 1H), 7,62-7,70 (m, 2H).

Ejemplo 24

5 5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-[[5-(2,6-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

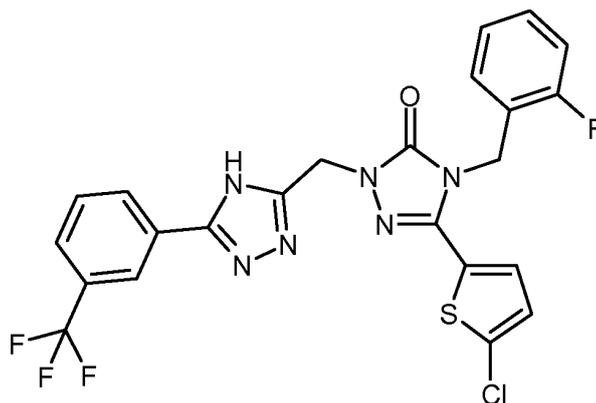


10 Se cargaron inicialmente 58 mg (0,24 mmol) de clorhidrato de 2-(2,6-diclorofenil)etanoimidamida en 1 ml de metanol seco, se añadieron 66 μ l (0,24 mmol) de una solución al 25 % de metóxido sódico metanólico y se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadieron 50 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A, disueltos en 0,6 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido incoloro precipitado se retiró por filtración con succión, se lavó con un poco de metanol y se secó a alto vacío. Después, el sólido se suspendió en xileno y se agitó a reflujo durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía [Procedimiento 19]. Esto dio 30 mg (39 % del teórico) del compuesto diana en forma de un sólido incoloro.

15 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,38$ min; EM [IENpos]: $m/z = 476$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,70-0,80$ (m, 2H), 0,96-1,06 (m, 2H), 2,93-3,04 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 11,00 (s a, 1H).

Ejemplo 25

20 5-(5-Clorotiofen-2-il)-4-(2-fluorobencil)-2-((5-[3-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il)-metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



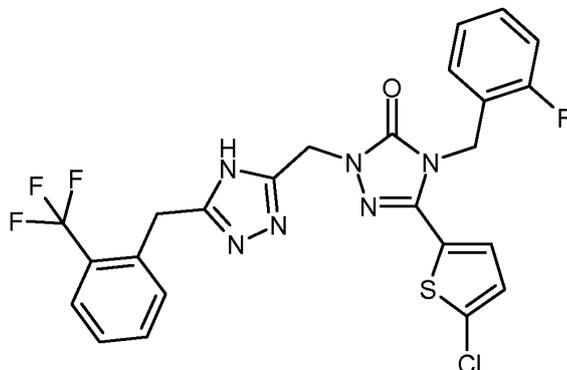
25 Se disolvieron 100 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 22A en 1,0 ml de DMF, se añadieron 88 mg (0,39 mmol) de clorhidrato de 3-(trifluorometil)benzenocarboximidamida y se agitó en un horno microondas a 220 °C durante 30 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 71 mg (51 % del teórico) del compuesto diana en forma de una resina incolora.

EM [IENpos]: $m/z = 535$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,14$ (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,04-7,16 (m, 3H), 7,28-7,37 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,61-7,70 (m, 1H), 8,20-8,30 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 12,00 (s a, 1H).

30

Ejemplo 26

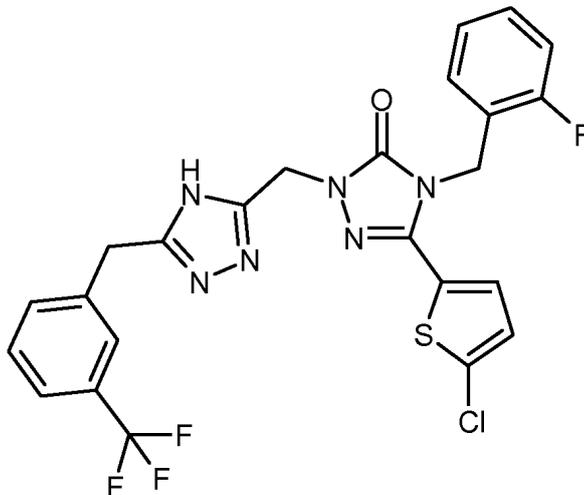
5-(5-Clorotiofen-2-il)-4-(2-fluorobencil)-2-({5-[2-(trifluorometil)bencil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 25, 75 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 22A dieron 19 mg (18 % del teórico) del compuesto del título.
 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,62$ min; EM [IENpos]: $m/z = 549$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4,32$ (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,03-7,16 (m, 3H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,32-7,44 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 10,70 (s a, 1H).

10 Ejemplo 27

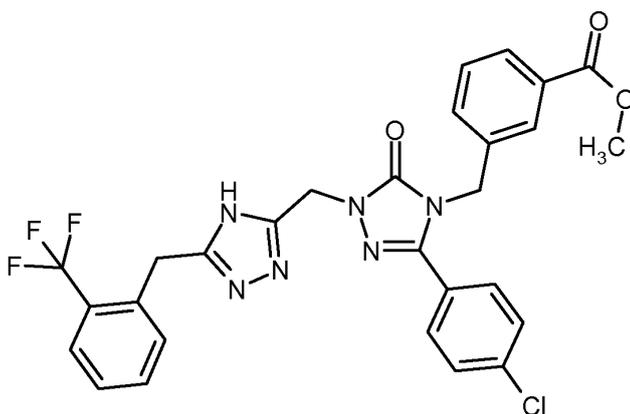
5-(5-Clorotiofen-2-il)-4-(2-fluorobencil)-2-({5-[3-(trifluorometil)bencil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 25, 75 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 22A dieron 29 mg (27 % del teórico) del compuesto del título.
 EM [IENpos]: $m/z = 549$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4,15$ (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,03-7,15 (m, 3H), 7,25-7,34 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 11,10 (s a, 1H).

Ejemplo 28

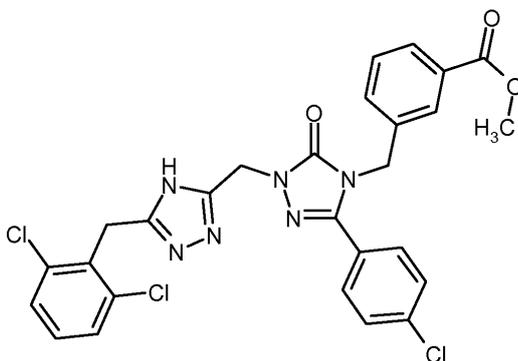
- 20 3-{{[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-1-({5-[2-(trifluorometil)bencil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-metil)-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]metil}bencenocarboxilato de metilo



- 5 Se disolvieron 77 mg (0,27 mmol) de bromhidrato de 2-[2-(trifluorometil)fenil]etanoimidamida en 1 ml de metanol seco, se añadieron 74 μ l (0,27 mmol) de una solución al 25 % de metóxido sódico metanólico y se agitó durante 30 min. Después, se añadieron 75 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 16A y se agitó inicialmente a TA durante 16 h y después a reflujo durante 5 h. Después, directamente la mezcla se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 67 mg (64 % del teórico) del compuesto diana en forma de una espuma incolora. CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,59$ min; EM [IENpos]: $m/z = 583$ (M+H)⁺ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,88$ (s, 3H), 4,31 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,29-7,44 (m, 8H), 7,49 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,95 (d, 1H).

10 Ejemplo 29

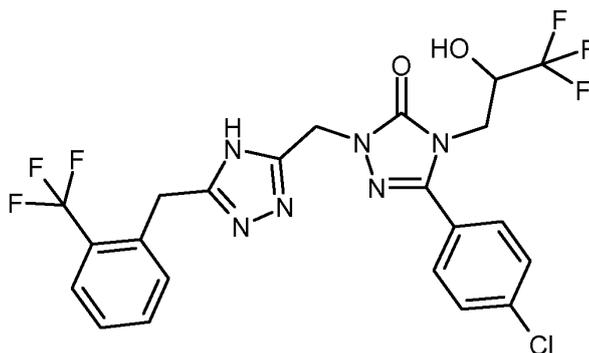
3-[[3-(4-Clorofenil)-1-[[5-(2,6-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]metil]bencenocarboxilato de metilo



- 15 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 28, 80 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 16A dieron 67 mg (60 % del teórico) del compuesto del título. EM [IENpos]: $m/z = 583$ y 585 (M+H)⁺ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,90$ (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,28-7,44 (m, 8H), 7,88-8,00 (m, 2H), 11,20 (s a, 1H).

Ejemplo 30

- 20 5-(4-Clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2-([5-[2-(trifluorometil)bencil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

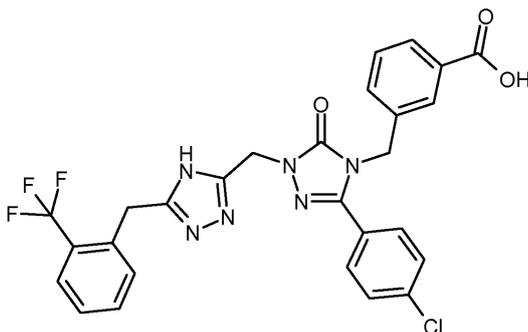


Se disolvieron 370 mg (0,97 mmol) del compuesto del Ejemplo 18A en 5 ml de DMF, se añadieron 349 mg (1,46 mmol) de clorhidrato de 2-[2-(trifluorometil)fenil]jetanoimidamida y se agitó en un horno microondas a 200 °C durante 90 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de metanol y directamente se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 170 mg (32 % del teórico) del compuesto diana.

- 5 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,24$ min; EM [IENpos]: $m/z = 547$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,87-4,00$ (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,56-4,62 (m, 1H), 5,03-5,21 (m, 2H), 5,70 (s a, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,67 (d, 1H), 11,48 (s a, 1H).

Ejemplo 31

- 10 Ácido 3-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-1-({5-[2-(trifluorometil)encil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]metil]bencenocarboxílico

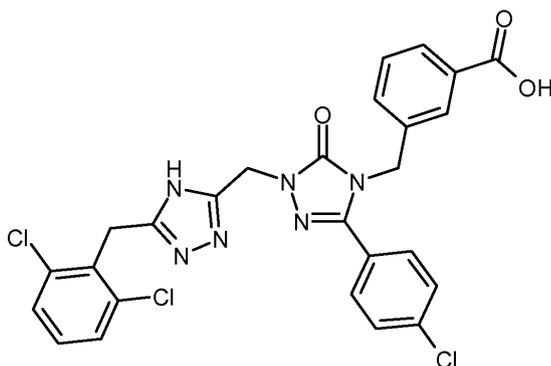


Se suspendieron 62 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 28 en 1 ml de etanol y se añadieron 213 μ l (0,21 mmol) de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se agitó a 50 °C durante 4 h. Después de enfriar a TA se neutralizó con 215 μ l de ácido clorhídrico 1 M, se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía [Procedimiento 19]. Esto dio 37 mg (61 % del teórico) del compuesto diana en forma de una espuma incolora.

- 15 EM [IENpos]: $m/z = 569$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 4,04-4,35$ (m, 2H), 4,90-5,25 (m, 4H), 7,25-7,38 (m, 1H), 7,38-7,54 (m, 7H), 7,54-7,65 (m, 1H), 7,65-7,78 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 13,02 (s a, 1H), 13,65-13,93 (s a, 1H).

Ejemplo 32

- 20 Ácido 3-[[3-(4-clorofenil)-1-{{5-(2,6-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]metil]bencenocarboxílico

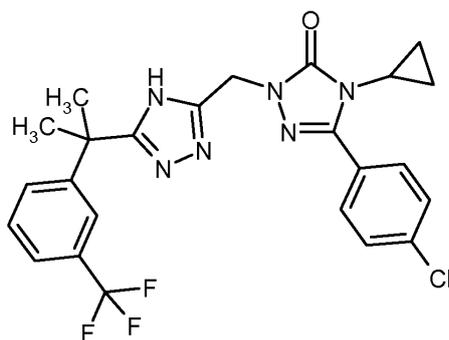


De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 31, 60 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 29 dieron 40 mg (68 % del teórico) del compuesto del título.

- 25 EM [IENpos]: $m/z = 569$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 4,16-4,44$ (m, 2H), 4,85-5,25 (m, 4H), 7,24-7,40 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,45-7,58 (m, 6H), 7,70 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 13,03 (s a, 1H), 13,70 (s a, 1H).

Ejemplo 33

- 30 5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-[[5-{{2-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-il}-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



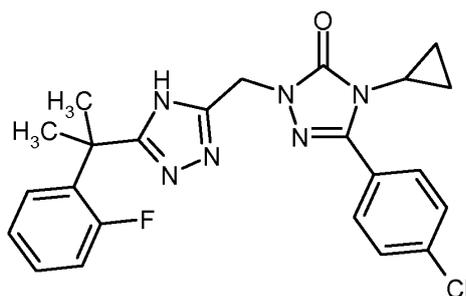
Se disolvieron 42 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A en 1,2 ml de DMF, se añadieron 40 mg (0,15 mmol) de clorhidrato de 2-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanoimidamida y 9 mg (0,16 mmol) de metóxido sódico y la mezcla se agitó en un reactor de microondas a 180 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se purificó directamente por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Esto dio 2 mg (3 % del teórico) del compuesto diana en forma de una espuma incolora.

CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 2,06$ min; EM [IENpos]: $m/z = 503$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,75$ -0,79 (m, 2H), 1,00-1,05 (m, 2H), 1,79 (s, 6H), 2,96-3,02 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,38-7,43 (c, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, 2H).

10 Ejemplo 34

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-({5-[1-(2-fluorofenil)-1-metiletil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



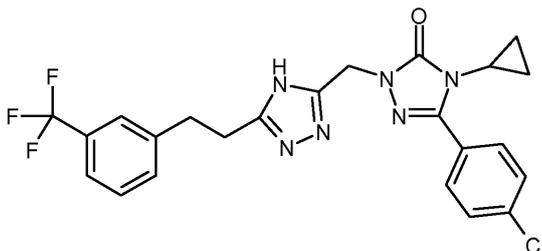
Se disolvieron 60 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A en 1 ml de DMF y se añadieron 63 mg (0,29 mmol) de clorhidrato de 2-(2-fluorofenil)-2-metilpropanoimidamida y 17 mg (0,31 mmol) de metóxido sódico. La suspensión se agitó a 150 °C durante 8 h. Después, la reacción se llevó a terminación mediante 45 min de agitación en un reactor de microondas a 200 °C. La suspensión se diluyó con aproximadamente 1 ml de metanol, se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Esto dio 13 mg (15 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,30$ min; EM [IENpos]: $m/z = 453$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,75$ (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,88 (s, 6H), 2,99 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,38-7,49 (m, 4H), 7,62-7,72 (m, 2H).

Ejemplo 35

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-[(5-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



Se recogieron 50 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A en 1 ml de DMF, se añadieron 62 mg (0,24 mmol) de clorhidrato de 3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoimidamida y la mezcla se agitó en un horno microondas a 180 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con metanol y la solución se separó directamente por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Esto dio 11 mg (14 % del teórico) del compuesto del

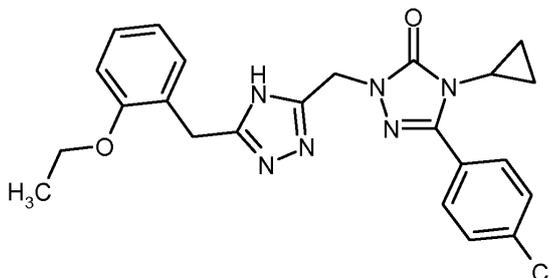
título.

CL/EM [Procedimiento 1]: $T_r = 1,96$ min; EM [IENpos]: $m/z = 489$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,71-0,81$ (m, 2H), 0,98-1,06 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 3,03-3,09 (m, 2H), 3,10-3,16 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,41-7,48 (m, 4H), 7,68 (d, 2H).

5 Ejemplo 36

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-[[5-(2-etoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



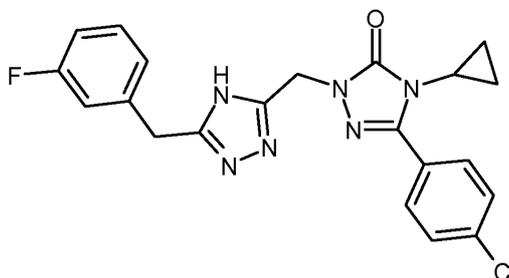
Se recogieron 50 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A en 1 ml de DMF, se añadieron 52 mg (0,24 mmol) de clorhidrato de 2-(2-etoxifenil)etanoimidamida y se agitó en un horno microondas a 200 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con aproximadamente 1 ml de metanol y la solución se separó directamente por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Esto dio 21 mg (28 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,14$ min; EM [IENpos]: $m/z = 451$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,75-0,79$ (m, 2H), 0,97-1,02 (m, 2H), 1,44 (t, 3H), 2,97 (m, 1H), 4,09-4,14 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 6,91 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,41 (2d, 2H), 7,67 (d, 2H).

Ejemplo 37

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-[[5-(3-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



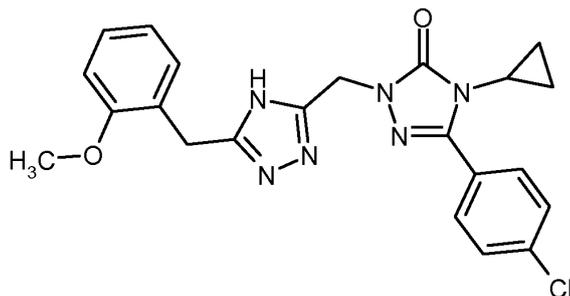
De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 50 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A dieron 11 mg (16 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,16$ min; EM [IENpos]: $m/z = 425$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,75-0,79$ (m, 2H), 0,99-1,05 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,67 (d, 2H).

Ejemplo 38

25 5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-[[5-(2-metoxibencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

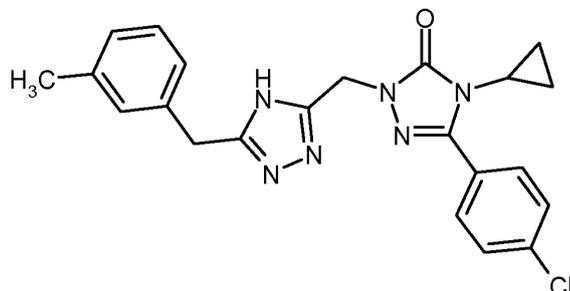


De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 50 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A dieron 11 mg (16 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,09$ min; EM [IENpos]: $m/z = 437$ (M+H)⁺.

Ejemplo 39

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-[[5-(3-metilbencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

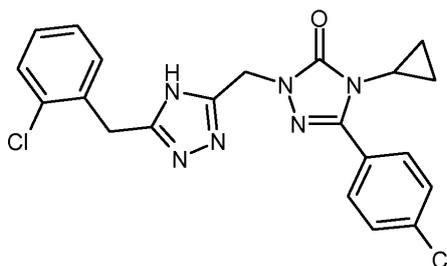


- 5 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 50 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A dieron 11 mg (16 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,13$ min; EM [IENpos]: $m/z = 421$ (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,73-0,79$ (m, 2H), 0,97-1,04 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,93-3,01 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,04-7,11 (m, 3H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,67 (d, 2H).

10 Ejemplo 40

2-[[5-(2-Clorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

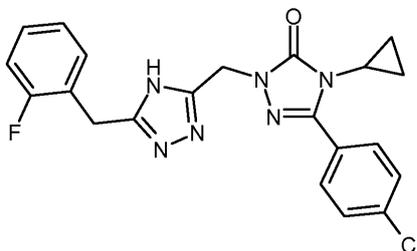


De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 50 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A dieron 22 mg (31 % del teórico) del compuesto del título.

- 15 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,13$ min; EM [IENpos]: $m/z = 441$ (M+H)⁺
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,74-0,79$ (m, 2H), 0,99-1,04 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,67 (d, 2H).

Ejemplo 41

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-[[5-(2-fluorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

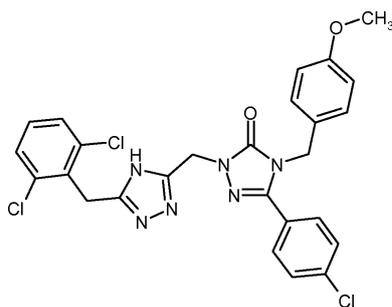


- 20 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 50 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A dieron 11 mg (16 % del teórico) del compuesto del título.

25 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,07$ min; EM [IENpos]: $m/z = 425$ (M+H)⁺
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,74-0,79$ (m, 2H), 0,98-1,05 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,03-7,12 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,67 (d, 2H).

Ejemplo 42

5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2,6-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-(4-metoxibencil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



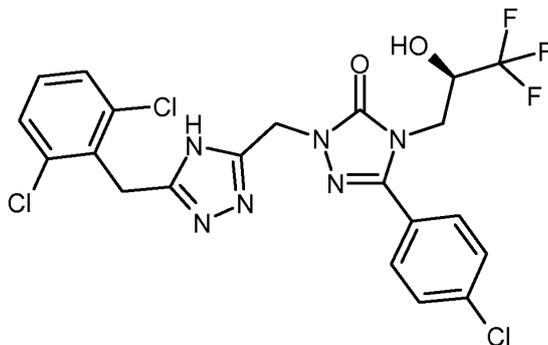
De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 70 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 17A dieron 36 mg (36 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,30$ min; EM [IENpos]: $m/z = 557$ (M+H)⁺

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,78$ (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,33-7,39 (m, 6H).

Ejemplo 43

5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2,6-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



10

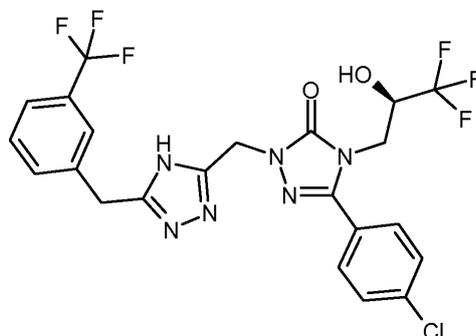
De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 70 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 20A dieron 21 mg (21 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,23$ min; EM [IENpos]: $m/z = 548$ (M+H)⁺

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,86$ -3,99 (m, 2H), 4,36-4,45 (m, 2H), 4,56-4,66 (m, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

Ejemplo 44

5-(4-Clorofenil)-4-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-([5-[3-(trifluorometil)bencil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



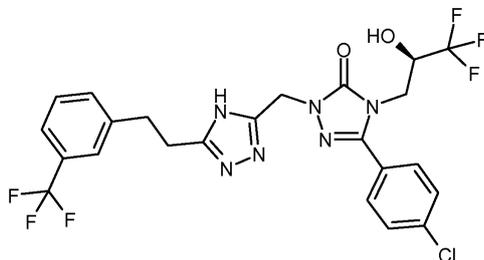
20 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 70 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 20A dieron 21 mg (21 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,43$ min; EM [IENpos]: $m/z = 547$ (M+H)⁺

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,86$ -4,00 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,56-4,66 (m, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 7,38-7,47 (m, 4H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,61 (d, 2H).

Ejemplo 45

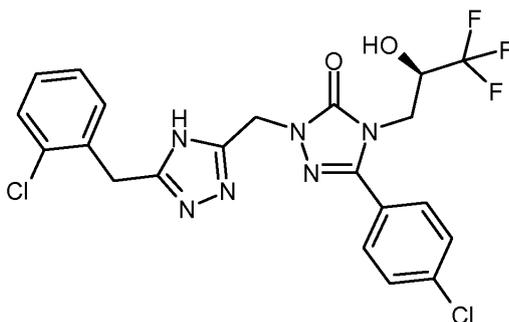
5-(4-Clorofenil)-4-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-[(5-{2-[3-(trifluorometil)fenil]-etil}-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 70 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 20A dieron 18 mg (17 % del teórico) del compuesto del título.
 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,49$ min; EM [IENpos]: $m/z = 561$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,91-2,99$ (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 2H), 3,87-4,01 (m, 2H), 4,59-4,69 (m, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,63 (d, 2H).

10 Ejemplo 46

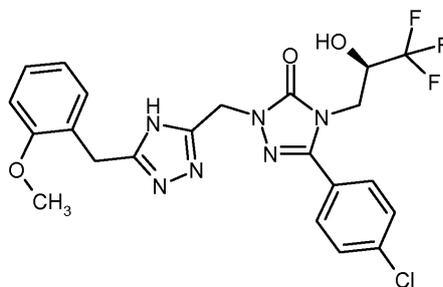
2-[[5-(2-Clorobencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-5-(4-clorofenil)-4-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 70 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 20A dieron 17 mg (18 % del teórico) del compuesto del título.
 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,30$ min; EM [IENpos]: $m/z = 513$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,83-3,97$ (m, 2H), 4,04-4,16 (m, 2H), 4,59-4,70 (m, 1H), 5,03 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 7,19-7,25 (m, 3H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,59 (d, 2H).

Ejemplo 47

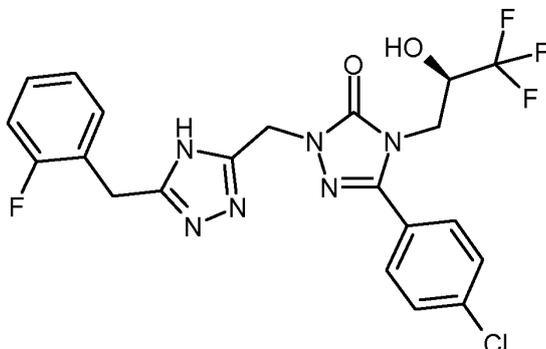
- 20 5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2-metoxibencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



- 25 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 70 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 20A dieron 16 mg (17 % del teórico) del compuesto del título.
 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,25$ min; EM [IENpos]: $m/z = 509$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,86$ (s, 3H), 3,83-3,99 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,63-4,71 (m, 1H), 5,01 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,88-6,95 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 11,03-11,15 (s a, 1H).

Ejemplo 48

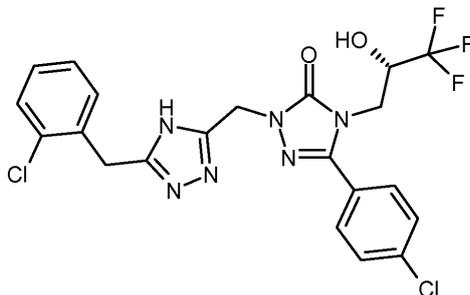
5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2-fluorobencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 100 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 20A dieron 34 mg (26 % del teórico) del compuesto del título.
 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,24$ min; EM [IENpos]: $m/z = 497$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,83-3,98$ (m, 2H), 3,97-4,03 (m, 2H), 4,59-4,71 (m, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 6,00 (s a, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 11,87 (s a, 1H).

10 Ejemplo 49

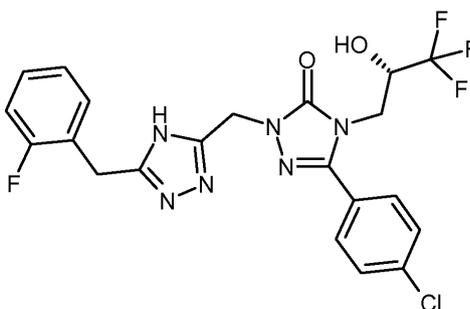
2-[[5-(2-Clorobencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-5-(4-clorofenil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 138 mg (0,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A dieron 35 mg (19 % del teórico) del compuesto del título.
 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,20$ min; EM [IENpos]: $m/z = 513$ y 515 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,89$ (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,07-4,18 (m, 2H), 4,58-4,69 (m, 1H), 5,05 + 5,16 (2d, 2H), 5,90 (s a, 1H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,57-7,61 (m, 2H), 11,65 (s a, 1H).

Ejemplo 50

- 20 5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2-fluorobencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona

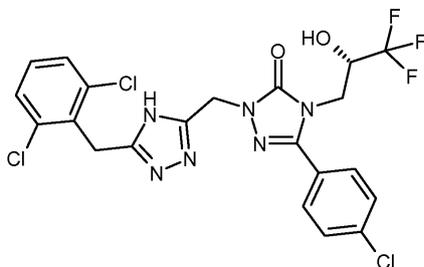


- 25 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 124 mg (0,33 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A dieron 37 mg (23 % del teórico) del compuesto del título.
 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,16$ min; EM [IENpos]: $m/z = 497$ (M+H)⁺

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,89 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,98-4,08 (m, 2H), 4,61-4,70 (m, 1H), 5,04 + 5,16 (2d, 2H), 5,86 (s a, 1H), 7,03-7,31 (m, 4H), 7,43 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 11,65 (s a, 1H).

Ejemplo 51

5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2,6-diclorobencil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



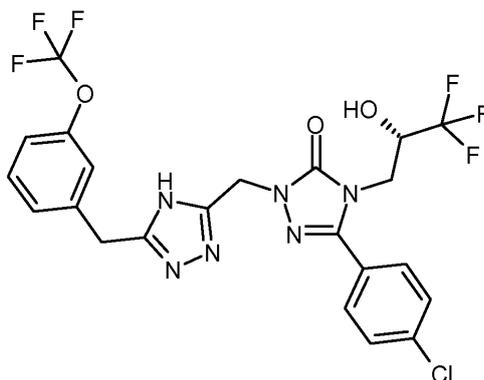
De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 106 mg (0,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A dieron 49 mg (32 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 4]: T_r = 1,08 min; EM [IENpos]: m/z = 547 y 549 ($M+H$)⁺

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,88 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,34-4,46 (m, 2H), 4,57-4,67 (m, 1H), 5,03-5,22 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

Ejemplo 52

5-(4-Clorofenil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-([5-[3-(trifluorometoxi)bencil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



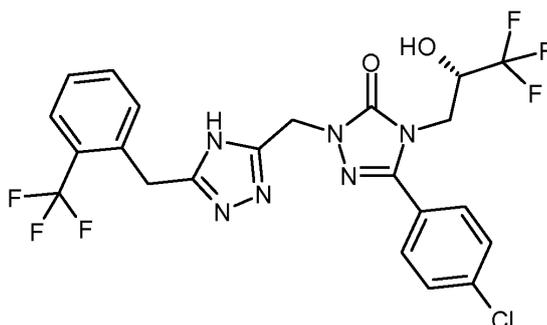
15 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36, 120 mg (0,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A dieron 83 mg (47 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 2]: T_r = 2,39 min; EM [IENpos]: m/z = 563 ($M+H$)⁺

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,86-3,96 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,57-4,67 (m, 1H), 5,04-5,24 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 3H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

Ejemplo 53

5-(4-Clorofenil)-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-([5-[2-(trifluorometil)bencil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona

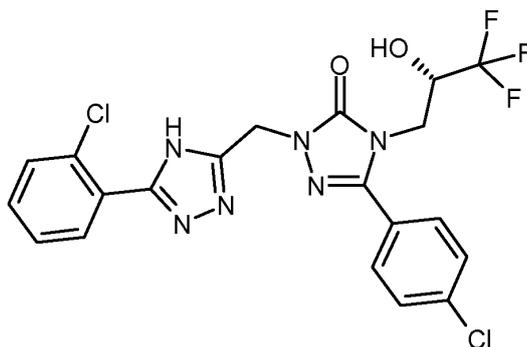


Se hicieron reaccionar 1190 mg (3,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A de manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 36. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de agua y se extrajo dos veces con 25 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 932 mg (54 % del teórico) del compuesto del título.

- 5 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,08$ min; EM [IENpos]: $m/z = 547$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,83-3,96$ (m, 2H), 4,11-4,22 (m, 2H), 4,56-4,68 (m, 1H), 5,00-5,18 (m, 2H), 5,88 (s a, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,33-7,52 (m, 4H), 7,58 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 11,89 (s a, 1H).

Ejemplo 54

- 10 5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

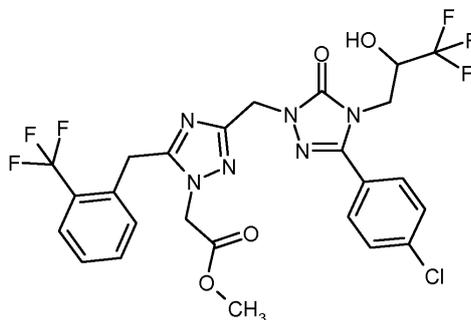


Se recogieron 1200 mg (3,16 mmol) del compuesto de 19A en 15 ml de DMF, se añadieron 906 mg (4,74 mmol) de clorhidrato de 2-clorobenzenocarboximidamida y se agitó en un horno microondas a 220 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y se extrajo dos veces con 25 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación adicional se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 2:1, después 1:1). Esto dio 395 mg (80 % del teórico) del compuesto del título con una pureza del 80 %.

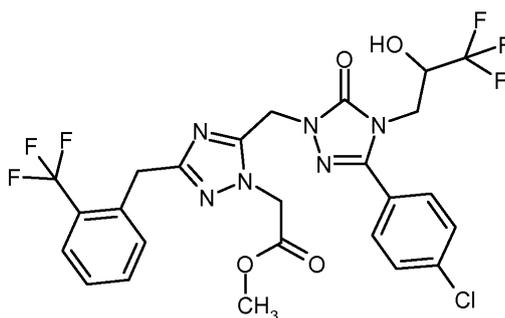
- 20 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,02$ min; EM [IENpos]: $m/z = 499$ y 501 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,85$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,25-4,37 (m, 1H), 5,00-5,30 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,40-7,67 (m, 5H), 7,71-7,81 (m, 3H), 14,27 (s a, 1H).

Ejemplo 55

- 25 (3-[[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetato de metilo y (5-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-3-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetato de metilo (mezcla de regioisómeros)



y

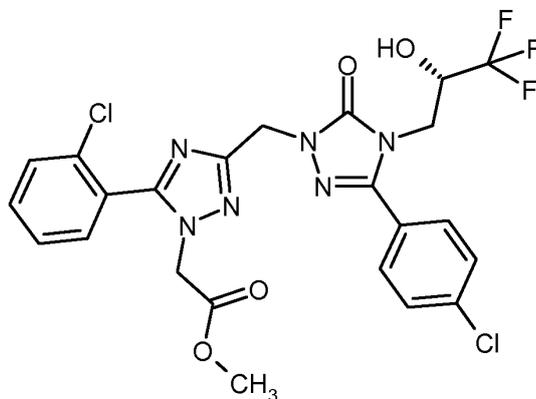


5 Se disolvieron 350 mg (0,57 mmol) del compuesto del Ejemplo 30 en 9 ml de DMF y se añadieron 27 mg (0,68 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en parafina). Se agitó a TA durante 10 min. Después, se añadieron 68 mg (0,63 mmol) de cloroacetato de metilo y se agitó a 40 °C durante 30 min. Para el tratamiento, se añadieron 10 ml de agua a la mezcla y se extrajo dos veces con 15 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]; no fue posible separar los regioisómeros durante la purificación. Esto dio 10 310 mg (88 % del teórico) de una mezcla de los compuestos del título regioisoméricos que se hizo reaccionar adicionalmente como tal (véanse Ejemplos 58 y 59).

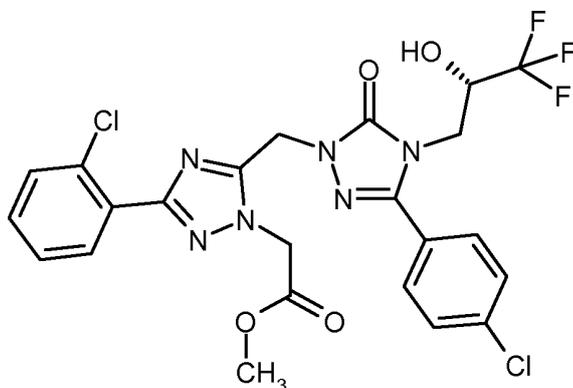
CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,52$ min; EM [IENpos]: $m/z = 619$ (M+H)⁺ y $T_r = 2,60$ min; EM [IENpos]: $m/z = 619$ (M+H)⁺.

Ejemplo 56 y Ejemplo 57

15 [5-(2-Clorofenil)-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetato de metilo (*regioisómero 1*) y [3-(2-clorofenil)-5-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetato de metilo (*regioisómero 2*)



y



20 Se disolvieron 395 mg (0,79 mmol) del compuesto del Ejemplo 54 en 10 ml de DMF y se añadieron 38 mg (0,95 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en parafina). La mezcla se agitó a TA durante 10 min. Después, se añadieron 94 mg (0,87 mmol) de cloroacetato de metilo y se agitó a 40 °C durante 30 min. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se purificó directamente, sin ningún tratamiento adicional, cromatográficamente [Procedimiento 19] con

separación completa de los regioisómeros. Esto dio 71 mg (16 % del teórico) del regioisómero 1 (Ejemplo 56) y 210 mg (46 % del teórico) del regioisómero 2 (Ejemplo 57).

Ejemplo 56:

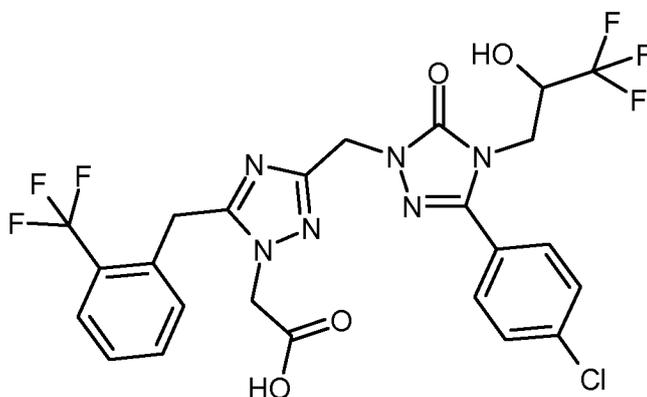
CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,09$ min; EM [IENpos]: $m/z = 571$ y 573 (M+H)⁺
 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,69$ (s, 3H), 3,94 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,55-4,64 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 5,14-5,33 (m, 2H), 5,36 (d, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,42-7,52 (m, 5H), 7,54-7,60 (m, 2H).

Ejemplo 57:

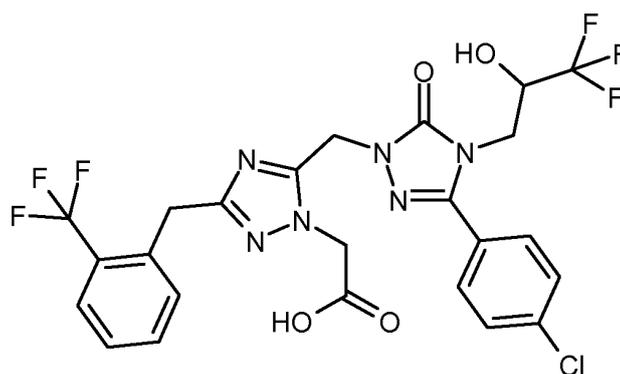
CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,15$ min; EM [IENpos]: $m/z = 571$ y 573 (M+H)⁺
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,74$ (s, 3H), 3,92 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 5,16-5,39 (m, 4H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,85-7,91 (m, 1H).

Ejemplo 58 y Ejemplo 59

15 Ácido (3-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético (*regioisómero 1*) y ácido (5-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-3-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético (*regioisómero 2*))



y



20 Se disolvieron 310 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 55 (en forma de una mezcla de regioisómeros) en 5 ml de metanol y se añadieron 0,85 ml (0,85 mmol) de una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio. Se agitó a TA durante 45 min. Después, la mezcla se liberó del disolvente a presión reducida, se recogió en 10 ml de agua y se neutralizó con 0,85 ml (0,85 mmol) de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo dos veces con 15 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente con separación de los regioisómeros [Procedimiento 16].
 25 Esto dio 81 mg (27 % del teórico) del regioisómero 1 (Ejemplo 58) y 83 mg (27 % del teórico) del regioisómero 2 (Ejemplo 59).

Ejemplo 58:

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,27$ min; EM [IENpos]: $m/z = 605$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,81$ (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,86-4,97 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,69-7,76 (m, 3H), 13,35 (s a, 1H).

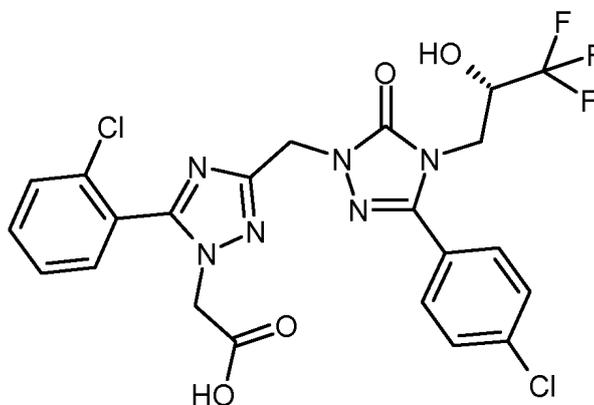
5 **Ejemplo 59:**

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,37$ min; EM [IENpos]: $m/z = 605$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,79$ (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,24-4,30 (m, 1H), 5,07-5,22 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,55-7,66 (m, 3H), 7,67-7,75 (m, 3H), 13,26 (s a, 1H).

Ejemplo 60

10 **Ácido [5-(2-clorofenil)-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético**



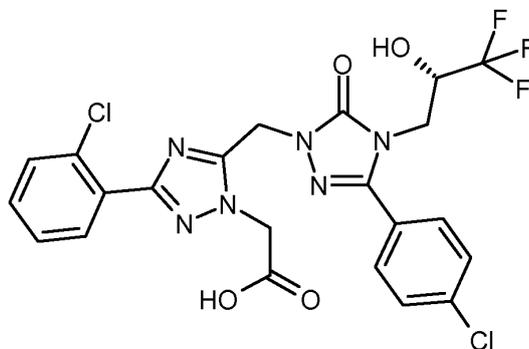
15 Se disolvieron 65 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 56 en 5 ml de metanol y se añadieron 0,26 ml (0,26 mmol) de una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio. Se agitó a TA durante 30 min. Después, la mezcla se liberó del disolvente a presión reducida, se recogió en 10 ml de agua y se neutralizó con 0,85 ml (0,85 mmol) de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo dos veces con 15 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. Esto dio 57 mg (76 % del teórico) del compuesto del título con una pureza del 84 %.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,95$ min; EM [IENpos]: $m/z = 557$ y 559 (M+H)⁺

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,85$ (dd, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,24-4,36 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 5,03-5,14 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,55-7,68 (m, 4H), 7,76 (d, 2H), 13,30 (s a, 1H).

Ejemplo 61

Ácido [3-(2-clorofenil)-5-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]acético



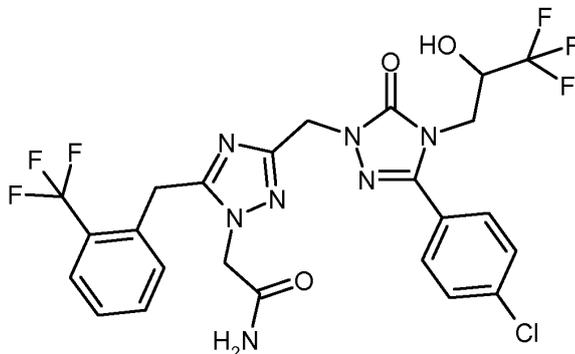
25 Se hicieron reaccionar 205 mg (0,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 57 de manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 60. Esto dio 198 mg (94 % del teórico) del compuesto del título en una pureza del 93 %.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,20$ min; EM [IENpos]: $m/z = 557$ y 559 (M+H)⁺

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,81$ (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,24-4,38 (m, 1H), 5,20-5,37 (m, 4H), 6,90 (s a, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,82-7,87 (m, 1H), 13,38 (s a, 1H).

Ejemplo 62

2-(3-[[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida (*racemato*)

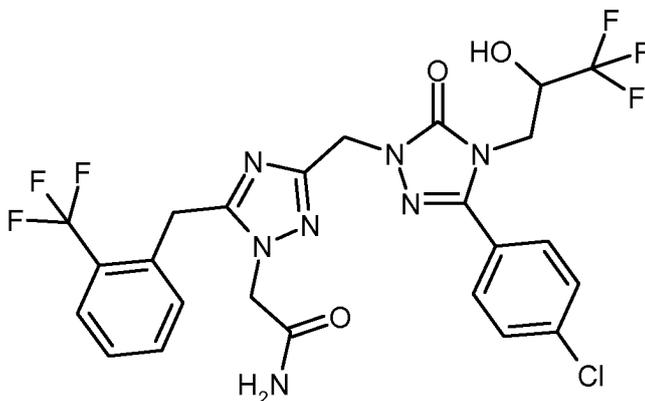


- 5 Se cargaron inicialmente 85 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 58 en 2,5 ml de DMF y se añadieron 23 mg (0,17 mmol) de HOBt y 35 mg (0,18 mmol) de EDC. Después de 20 min de agitación a TA, se añadieron 0,3 ml (5,65 mmol) de una solución de amoníaco (al 32 % en agua) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la solución de reacción se liberó del exceso de amoníaco a vacío, se añadieron aproximadamente 3 ml de agua y se extrajo tres veces con 5 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 58 mg (69 % del teórico) del compuesto diana.
- 10 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,22$ min; EM [IENpos]: $m/z = 604$ (M+H)⁺.

- Mediante HPLC preparativa sobre una fase quiral [Procedimiento 17], el racemato del Ejemplo 62 (58 mg) se separó en los enantiómeros. Esto dio 27 mg del enantiómero 1 (Ejemplo 63), que se eluyó en primer lugar y 29 mg del enantiómero 2 (Ejemplo 64), que se eluyó más tarde.
- 15

Ejemplo 63

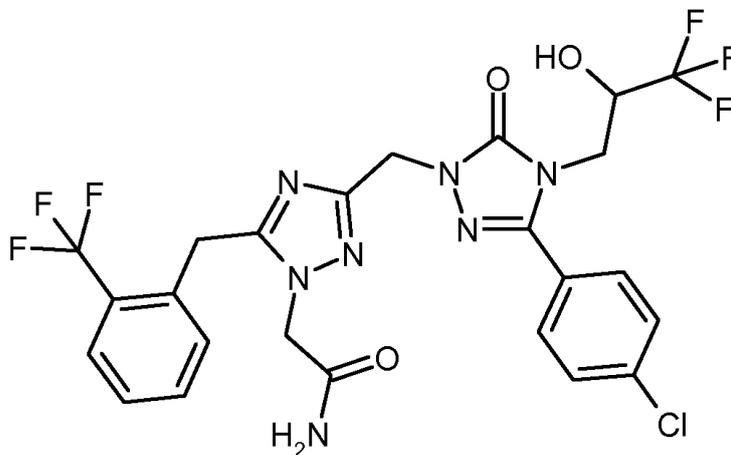
2-(3-[[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida (*enantiómero 1*)



- 20 Enantiómero que se eluye en primer lugar en la separación del racemato del Ejemplo 62. HPLC quiral [Procedimiento 18]: $T_r = 6,57$ min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,81$ (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,22-4,33 (m, 3H), 4,83 (s, 2H), 4,85-4,95 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 3H), 7,65-7,76 (m, 4H).

Ejemplo 64

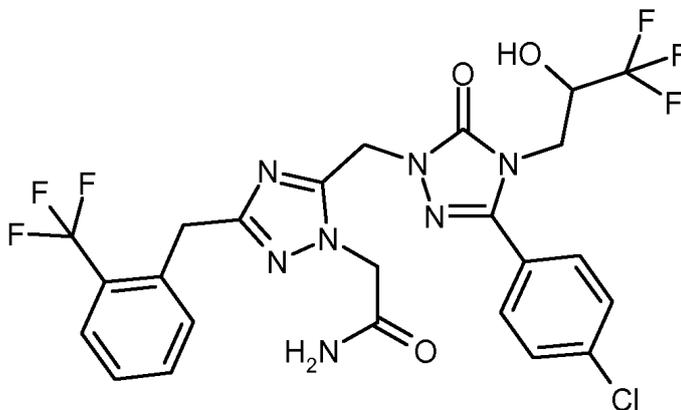
2-(3-[[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida (*enantiómero 2*)



- 5 Enantiómero que se eluye en último lugar en la separación del racemato del Ejemplo 62.
 HPLC quiral [Procedimiento 18]: $T_r = 7,70$ min.
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,81$ (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,22-4,33 (m, 3H), 4,83 (s, 2H), 4,85-4,95 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 3H), 7,65-7,76 (m, 4H).

Ejemplo 65

- 10 2-(5-[[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-3-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida (*racemato*)



- 15 Se cargaron inicialmente 95 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 59 en 2,5 ml de DMF y se añadieron 25 mg (0,19 mmol) de HOBt y 39 mg (0,20 mmol) de EDC. Después de 20 min de agitación a TA, se añadieron 0,3 ml (5,65 mmol) de una solución de amoniaco (al 32 % en agua) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la solución de reacción se liberó del exceso de amoniaco a vacío, se añadieron aproximadamente 3 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con 5 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 58 mg (61 % del teórico) del compuesto diana.

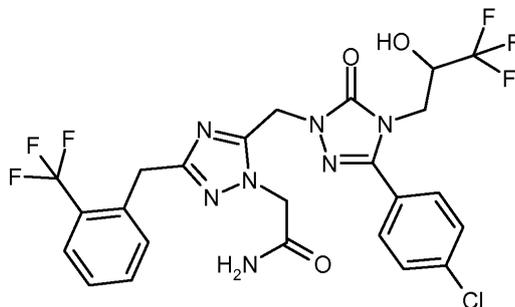
20 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,32$ min; EM [IENpos]: $m/z = 604$ (M+H) $^+$.

Mediante HPLC preparativa sobre una fase quiral [Procedimiento 12], el racemato del Ejemplo 65 (58 mg) se separó en los enantiómeros. Esto dio 28 mg del enantiómero 1 (Ejemplo 66), que se eluyó en primer lugar y 28 mg del enantiómero 2 (Ejemplo 67), que se eluyó más tarde:

25

Ejemplo 66

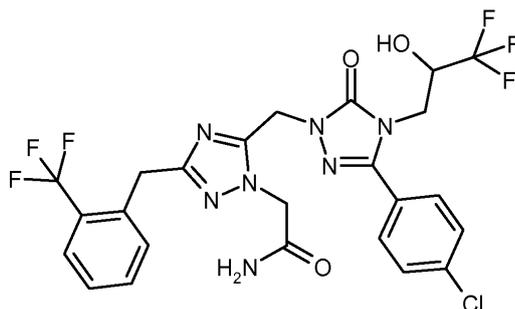
2-(5-[[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]metil]-3-[2-(trifluorometil)bencil]-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (*enantiómero 1*)



- 5 Enantiómero que se eluye en primer lugar en la separación del racemato del Ejemplo 65.
 HPLC quiral [Procedimiento 13]: $T_r = 4,78$ min.
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,79$ (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,24-4,35 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 5,09-5,19 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,55-7,75 (m, 7H).

Ejemplo 67

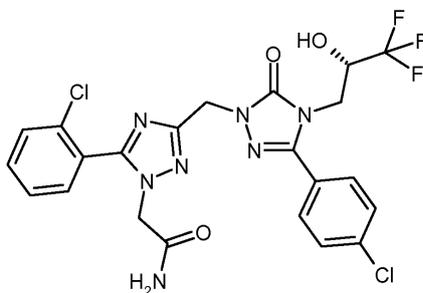
- 10 2-(5-[[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]metil]-3-[2-(trifluorometil)bencil]-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetamida (*enantiómero 2*)



- Enantiómero que se eluye en último lugar en la separación del racemato del Ejemplo 65.
 HPLC quiral [Procedimiento 13]: $T_r = 6,35$ min.
 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,79$ (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,24-4,35 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 5,09-5,19 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,55-7,75 (m, 7H).

Ejemplo 68

2-[5-(2-Clorofenil)-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetamida



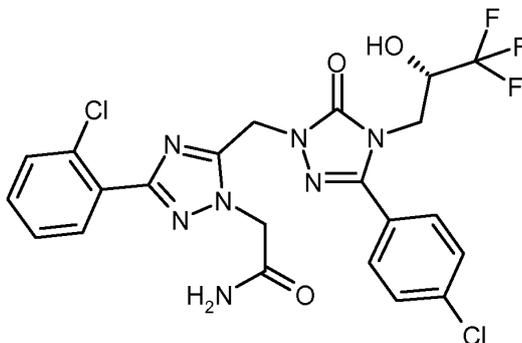
- 20 Se cargaron inicialmente 54 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 60 en 4 ml de DMF y se añadieron 19 mg (0,13 mmol) de HOBT y 24 mg (0,03 mmol) de EDC. Después de 10 min de agitación a TA, se añadieron 0,1 ml (1,93 mmol) de una solución de amoníaco (al 32 % en agua) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la solución de reacción se liberó del exceso de amoníaco a vacío, se añadieron aproximadamente 3 ml de agua y se extrajo tres veces con 5 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en
 25 bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 27 mg (46 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,08$ min; EM [IENpos]: $m/z = 556$ y 558 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,85$ (dd, 1H), $4,00$ (dd, 1H), $4,25-4,37$ (m, 1H), $4,64$ (s, 2H), $5,07$ (s, 2H), $6,91$ (d, 1H), $7,24$ (s a, 1H), $7,46-7,67$ (m, 7H), $7,76$ (d, 2H).

Ejemplo 69

- 5 2-[3-(2-Clorofenil)-5-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]acetamida



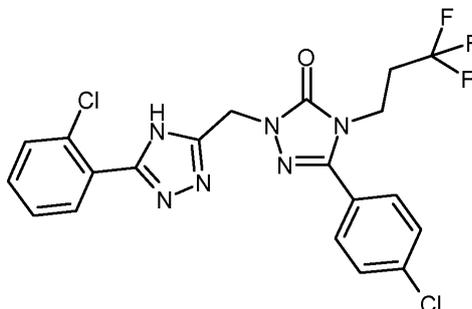
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 61 de manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 68. Esto dio 67 mg (67 % del teórico) del compuesto del título.

- 10 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,14$ min; EM [IENpos]: $m/z = 556$ y 558 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,81$ (dd, 1H), $3,96$ (dd, 1H), $4,28-4,34$ (m, 1H), $5,04-5,14$ (m, 2H), $5,22-5,32$ (m, 2H), $6,86$ (d, 1H), $7,39-7,46$ (m, 2H), $7,52-7,57$ (m, 1H), $7,62$ (d, 2H), $7,72-7,78$ (m, 3H), $7,83-7,88$ (m, 1H), $7,95$ (s, 1H).

Ejemplo 70

- 15 5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



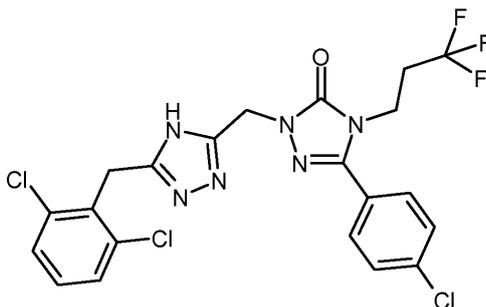
Se hicieron reaccionar 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 23A de manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 54. Esto dio 8 mg (11 % del teórico) del compuesto del título.

- 20 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,06$ min; EM [IENpos]: $m/z = 483$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,59-2,69$ (m, 2H), $4,00$ (t, 2H), $5,13$ (s, 2H), $7,42-7,51$ (m, 2H), $7,56-7,71$ (m, 5H), $7,75-7,81$ (m, 1H), $14,25$ (s a, 1H).

Ejemplo 71

5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2,6-diclorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



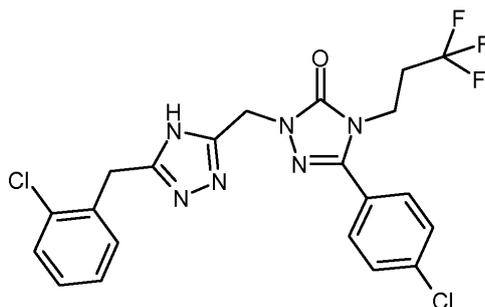
Se hicieron reaccionar 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 23A de manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 54. Esto dio 18 mg (25 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,10$ min; EM [IENpos]: $m/z = 531$ y 533 (M+H)⁺

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,55-2,69$ (m, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,23-4,34 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,60-7,68 (m, 4H), 13,70 (s a, 1H).

Ejemplo 72

2-[[5-(2-Clorobencil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-5-(4-clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



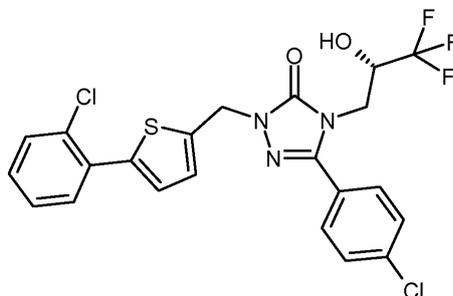
10 Se hicieron reaccionar 48 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 23A de manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 54. Esto dio 22 mg (33 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,07$ min; EM [IENpos]: $m/z = 497$ y 499 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,56-2,69$ (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 7,25-7,34 (m, 3H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,59-7,68 (m, 5H).

15 Ejemplo 73

5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2-clorofenil)-2-tienil]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



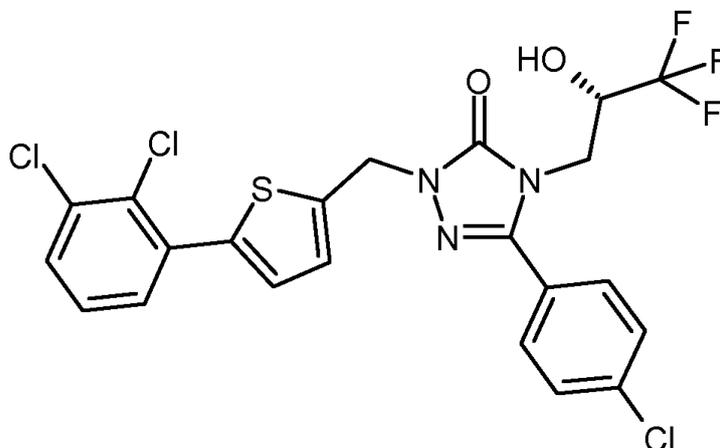
20 Se suspendieron 85 mg (0,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y 134 mg (0,41 mmol) de carbonato de cesio en 5 ml de acetonitrilo y se añadieron 113 mg (0,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 56A. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 20 h. Para el tratamiento, se enfrió hasta TA, el acetonitrilo se retiró a vacío y se añadieron 10 ml de agua al residuo. Se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 4 mg (3 % del teórico) del compuesto diana.

25 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,32$ min; EM [IENpos]: $m/z = 514$ y 516 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,22-4,35 (m, 1H), 5,16-5,26 (m, 2H), 6,91 (s a, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 4H), 7,76 (d, 2H).

Ejemplo 74

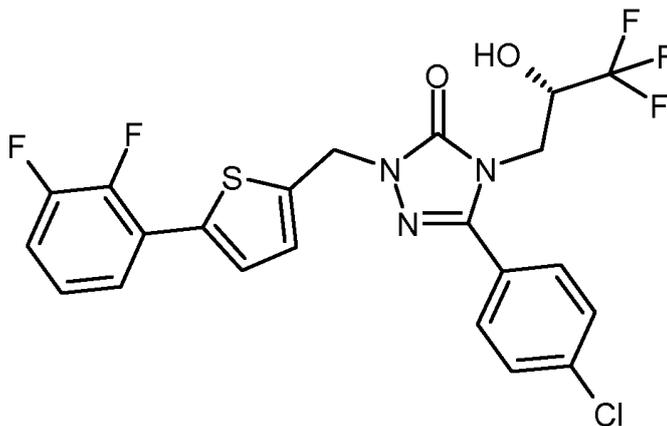
5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2,3-diclorofenil)-2-tienil]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 Se suspendieron 67 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y 142 mg (0,44 mmol) de carbonato de cesio en 4 ml de acetonitrilo y se añadieron 70 mg (0,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 57A. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Para el tratamiento, se enfrió hasta TA, el acetonitrilo se retiró a vacío y se añadieron 10 ml de agua al residuo. Se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 29 mg (24 % del teórico) del compuesto diana.
- 10 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,37$ min; EM [IENpos]: $m/z = 548$ y 550 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 5,18-5,27 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,61-7,67 (m, 3H), 7,74-7,79 (m, 2H).

Ejemplo 75

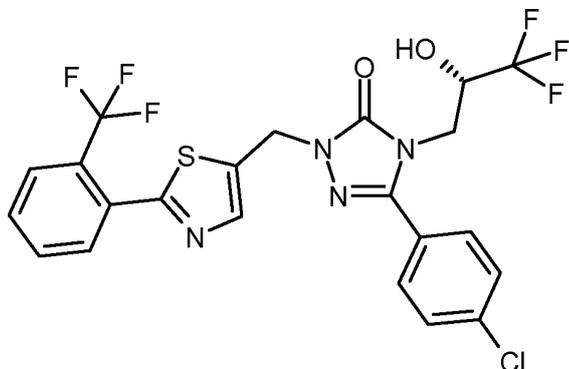
- 15 5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2,3-difluorofenil)-2-tienil]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- En una atmósfera de argón, se disolvieron 84 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 30A y 45 mg (0,29 mmol) de ácido 2,3-difluorofenilborónico en 2 ml de tolueno. Después, se añadieron 9 mg (0,01 mmol) de tris(dibencilidenaetona)dipaladio, 8 mg (0,02 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo y 81 mg (0,38 mmol) de fosfato potásico, y bajo argón, la mezcla se calentó hasta 110 °C durante 14 h. Para el tratamiento, se diluyó a TA con 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente
- 20 [Procedimiento 19]. Esto dio 25 mg (24 % del teórico) del compuesto diana.
- 25 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,72$ min; EM [IENpos]: $m/z = 516$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,78$ -4,07 (m, 2H), 4,23-4,39 (m, 1H), 5,10-5,26 (m, 2H), 6,86-6,95 (m, 1H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,17-7,59 (m, 4H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 7,83-7,90 (m, 1H).

Ejemplo 76

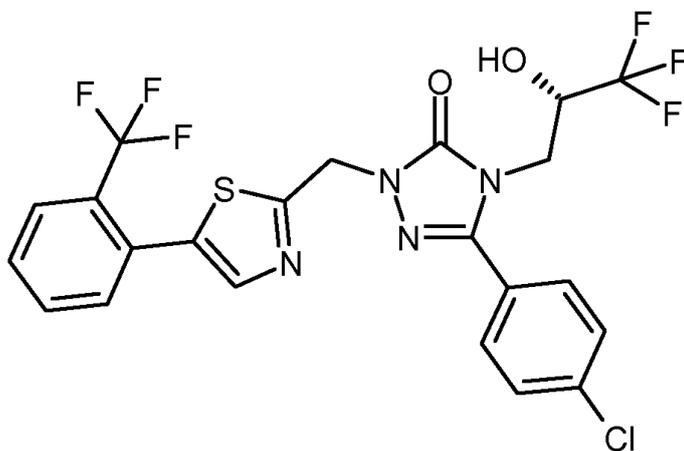
5-(4-Clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-({2-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 En una atmósfera de argón, se disolvieron 62 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 31A y 40 mg (0,21 mmol) de ácido 2-(trifluorometil)-fenilborónico en 2 ml de tolueno. Después, se añadieron 6,5 mg (0,007 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 5,6 mg (0,014 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo y 60 mg (0,28 mmol) de fosfato potásico, y bajo argón, la mezcla se calentó hasta 110 °C durante 48 h. Para el tratamiento, se diluyó a TA con 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 10 mg (13 % del teórico) del compuesto diana.
- 10 CL/EM [Procedimiento 2]; $T_r = 2,54$ min; EM [IENpos]: $m/z = 549$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,22-4,34 (m, 1H), 5,29-5,38 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,71-7,83 (m, 5H), 7,93 (d, 1H), 7,96 (s, 1H).
- 15

Ejemplo 77

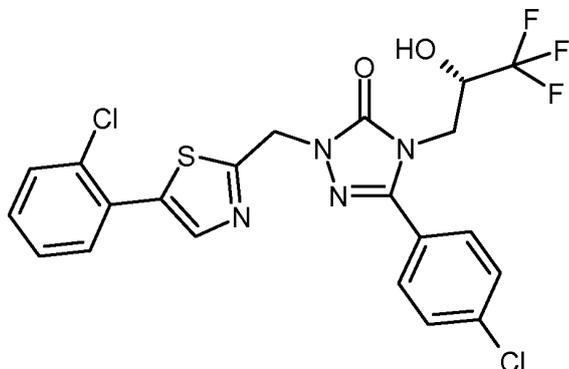
5-(4-Clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-({5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 20 Se disolvieron 40 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A en 7 ml de acetonitrilo y se añadieron 66 mg (0,20 mmol) de carbonato de cesio y 42 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 89A. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Para el tratamiento, se enfrió hasta TA, se diluyó con 5 ml de metanol y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y después el producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 47 mg (66 % del teórico) del compuesto diana.
- 25 CL/EM [Procedimiento 3]; $T_r = 2,48$ min; EM [IENpos]: $m/z = 549$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 5,35-5,45 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,66-7,80 (m, 5H), 7,90 (d, 1H).

Ejemplo 78

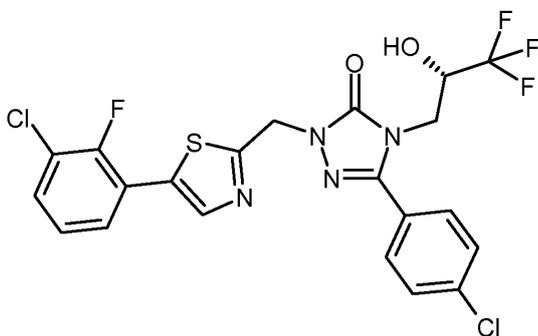
5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 Se hicieron reaccionar 70 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A con 66 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 88A de manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 77. Esto dio 65 mg (55 % del teórico) del compuesto del título.
 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,23$ min; EM [IENpos]: $m/z = 515$ y 517 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), $4,02$ (dd, 1H), $4,24-4,35$ (m, 1H), $5,39$ (s, 2H), $6,92$ (s a, 1H), $7,44$ (dd, 2H), $7,58-7,72$ (m, 4H), $7,78$ (d, 2H), $8,06$ (s, 1H).

Ejemplo 79

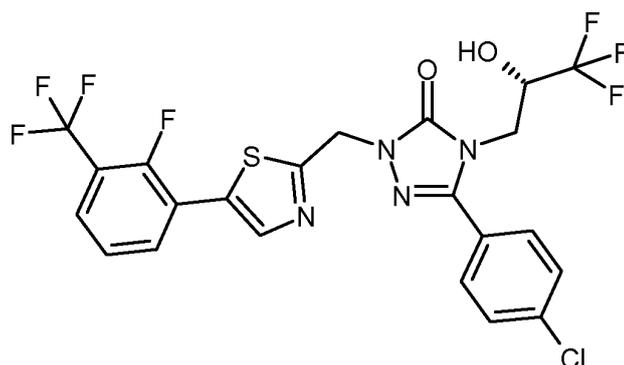
2-[[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 Se hicieron reaccionar 70 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A con 70 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 90A de manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 77. Esto dio 90 mg (72 % del teórico) del compuesto del título.
 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,44$ min; EM [IENpos]: $m/z = 533$ y 535 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), $4,02$ (dd, 1H), $4,25-4,35$ (m, 1H), $5,37-5,43$ (m, 2H), $6,92$ (s, 1H), $7,30-7,36$ (m, 1H), $7,60-7,67$ (m, 3H), $7,75-7,82$ (m, 3H), $8,27$ (s, 1H).

Ejemplo 80

5-(4-Clorofenil)-2-([5-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

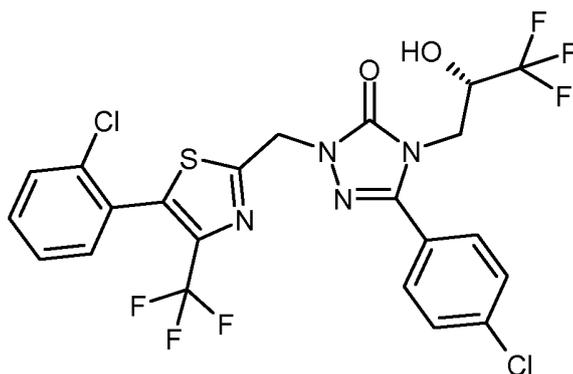


Se hicieron reaccionar 55 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A con 61 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 91A de manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 77. Esto dio 55 mg (52 % del teórico) del compuesto del título.

- 5 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,26$ min; EM [IENpos]: $m/z = 567$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,75-7,84 (m, 3H), 8,17 (t, 1H), 8,33 (s, 1H).

Ejemplo 81

- 10 5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

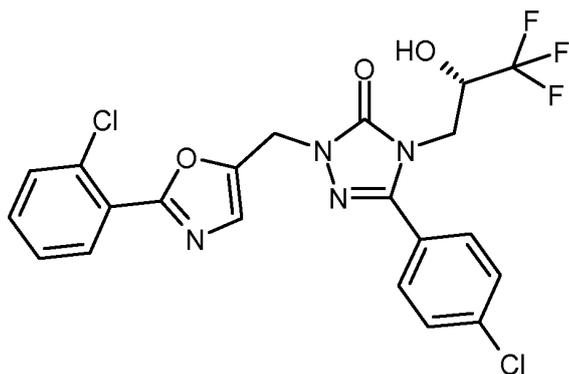


Se hicieron reaccionar 40 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A con 46 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 92A de manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 77. Esto dio 58 mg (76 % del teórico) del compuesto del título.

- 15 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,32$ min; EM [IENpos]: $m/z = 583$ y 585 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 5,44-5,49 (m, 2H), 6,90 (s a, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,61-7,68 (m, 3H), 7,75-7,80 (m, 2H).

Ejemplo 82

- 20 5-(4-Clorofenil)-2-[[2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-5-il]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



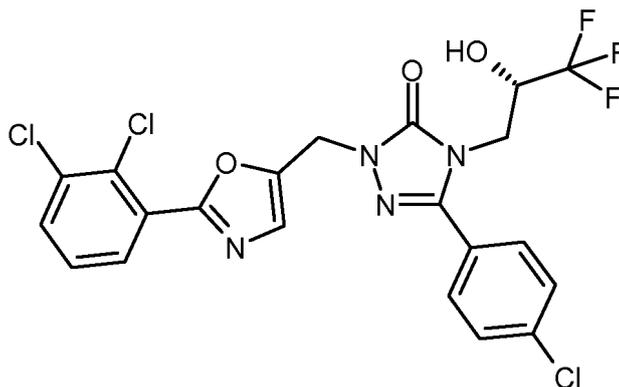
Se hicieron reaccionar 113 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A con 100 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 54A de manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 77. Esto dio 23 mg (12 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 2,44$ min; EM [IENpos]: $m/z = 499$ (M+H)⁺

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,82$ (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,25-4,33 (m, 1H), 5,15-5,25 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 3H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H).

Ejemplo 83

5-(4-Clorofenil)-2-[[2-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol-5-il]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



10

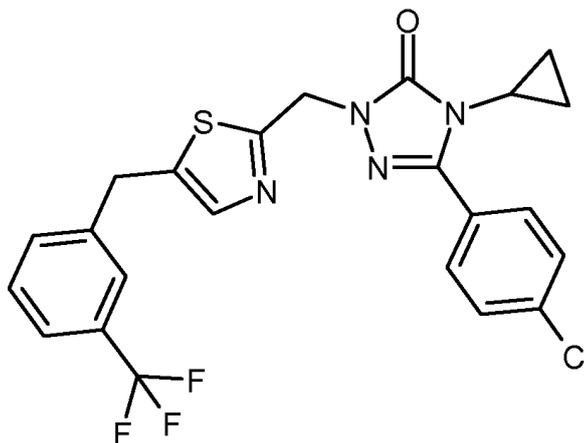
Se hicieron reaccionar 49 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A con 49 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 55A de manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 77. Esto dio 35 mg (40 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,23$ min; EM [IENpos]: $m/z = 533$ y 535 (M+H)⁺

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,82$ (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,22-4,34 (m, 1H), 5,17-5,26 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H).

Ejemplo 84

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-((5-[3-(trifluorometil)bencil]-1,3-tiazol-2-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



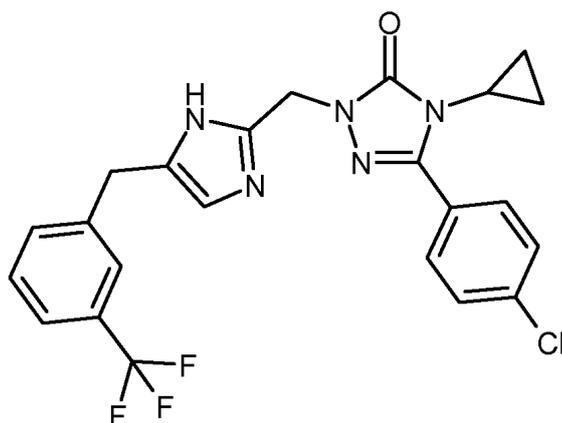
20 Se disolvieron 52 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 27A y 47 mg (0,12 mmol) de anhídrido 4-metoxifenilditiofosfónico (reactivo de Lawesson) en 1 ml de THF y se agitó a 70 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se repartió entre 10 ml de *tert*-butil metil éter y 10 ml de agua. La fase orgánica se separó, se lavó con 10 ml de agua y una solución saturada de cloruro sódico en cada caso, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Esto dio 50 mg (97 % del teórico) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

EM [IENpos]: $m/z = 491$ (M+H)⁺

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,71$ -0,81 (m, 2H), 0,97-1,06 (m, 2H), 2,94-3,03 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,35-7,55 (m, 6H), 7,69 (d, 2H).

Ejemplo 85

30 5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-((5-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



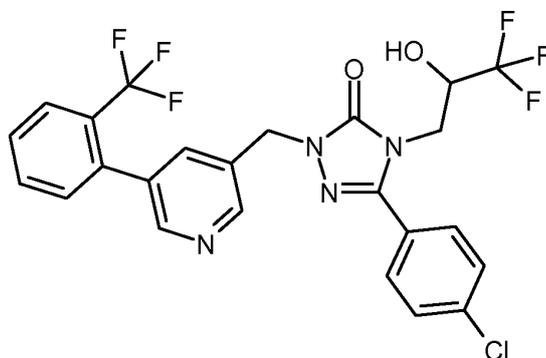
Se disolvieron 50 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 27A en 1 ml de DMF, se mezclaron con 23 mg (0,30 mmol) de acetato amónico y se agitó en un horno microondas a 200 °C durante 15 min. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 30 mg más (0,39 mmol) de acetato amónico y se agitó en un horno microondas a 200 °C durante 30 min más. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se repartió entre 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua. La fase orgánica se separó, se lavó con 10 ml de agua y una solución saturada de cloruro sódico en cada caso, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa [Procedimiento 19]. Esto dio 17 mg (35 % del teórico) del compuesto diana en forma de una resina amarillenta.

EM [IENpos]: $m/z = 474 (M+H)^+$

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0,65-0,82$ (m a, 2H), 0,97-1,09 (m, 2H), 2,92-3,03 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,33-7,58 (m, 6H), 7,68 (d, 2H), 10,19 (s, 1H).

Ejemplo 86

5-(4-Clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2-([5-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il]-metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



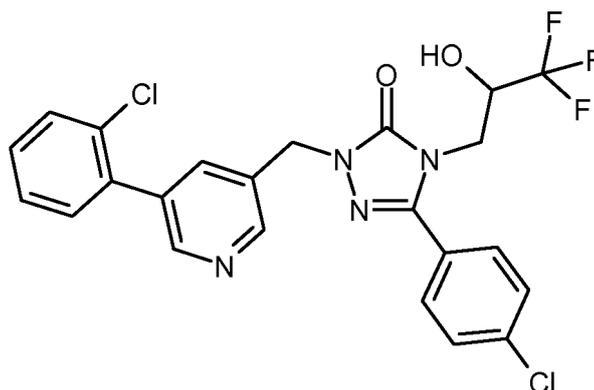
Se disolvieron 72 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A y 43 mg (0,23 mmol) de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico en 2 ml de dioxano. Durante 10 min, una corriente de argón se pasó a través de esta solución y después se añadieron 8,7 mg (0,008 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) bajo argón. La mezcla se calentó a ebullición y se añadieron 0,15 ml (0,30 mmol) de una solución acuosa 2 N de carbonato sódico bajo argón. Se agitó a reflujo durante 20 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo dos veces con 15 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 36 mg (44 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,18$ min; EM [IENpos]: $m/z = 543 (M+H)^+$

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,23-4,35 (m, 1H), 5,09-5,20 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,65-7,81 (m, 5H), 7,89 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

Ejemplo 87

5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2-clorofenil)piridin-3-il]metil]-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

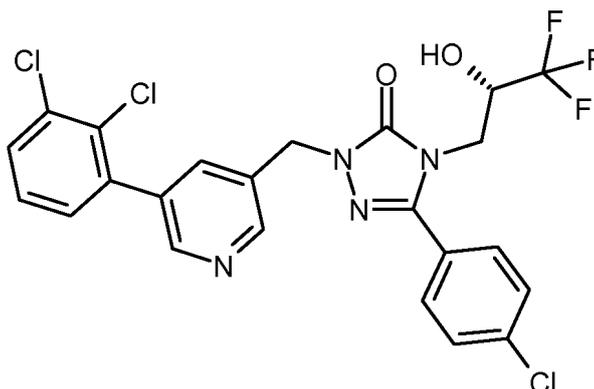


De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 72 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A y 59 mg (0,23 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico entre sí. Esto dio 49 mg (64 % del teórico) del compuesto diana.

- 5 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,16$ min; EM [IENpos]: $m/z = 509$ y 511 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,24-4,36 (m, 1H), 5,10-5,20 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,75 (d, 2H), 7,86 (t, 1H), 8,57-8,62 (m, 2H).

Ejemplo 88

- 10 5-(4-Clorofenil)-2-[[5-(2,3-diclorofenil)piridin-3-il]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

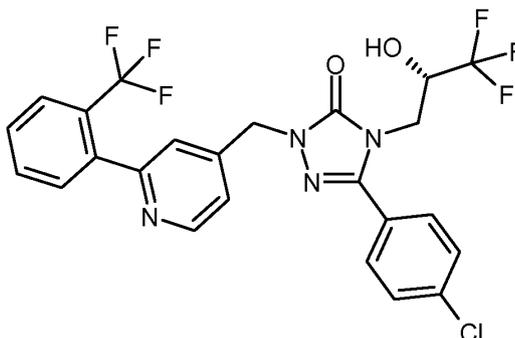


De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 86, se hicieron reaccionar 34 mg (0,07 mmol) del compuesto del Ejemplo 29A y 20 mg (0,10 mmol) de ácido 2,3-diclorofenilborónico entre sí. Esto dio 26 mg (69 % del teórico) del compuesto diana.

- 15 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,21$ min; EM [IENpos]: $m/z = 543$ y 545 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,26-4,34 (m, 1H), 5,10-5,20 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,42-7,53 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,71-7,78 (m, 3H), 7,86 (t, 1H), 8,61 (dd, 2H).

Ejemplo 89

- 20 5-(4-Clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-([2-(trifluorometil)fenil]piridin-4-il)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



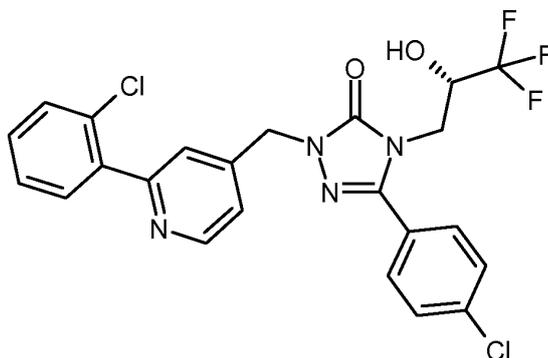
Se disolvieron 145 mg (0,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 64A en 3 ml de acetonitrilo y se añadieron 141 mg (0,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y 224 mg (0,69 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta TA, el sólido se retiró por filtración y se enjuagó con un poco de acetonitrilo. A vacío, el filtrado se redujo hasta un volumen de aproximadamente 2 ml, se añadieron 0,1 ml de ácido clorhídrico 1 N y directamente se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 49 mg (20 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,15$ min; EM [IENpos]: $m/z = 543$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,85$ (dd, 1H), 4,01 (dd, 2H), 4,28-4,35 (m, 1H), 5,09-5,20 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,73-7,79 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,63 (d, 1H).

Ejemplo 90

5-(4-Clorofenil)-2-[[2-(2-clorofenil)piridin-4-il]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



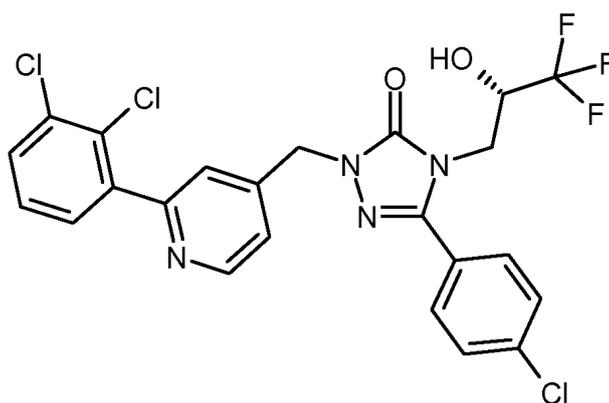
De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 89, se hicieron reaccionar 261 mg (0,85 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y 240 mg (0,85 mmol) del compuesto del Ejemplo 65A entre sí. Esto dio 249 mg (54 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,28$ min; EM [IENpos]: $m/z = 509$ y 511 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,87$ (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,26-4,39 (m, 1H), 5,10-5,20 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 3H), 7,64 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,68 (d, 1H).

Ejemplo 91

5-(4-Clorofenil)-2-[[2-(2,3-diclorofenil)piridin-4-il]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



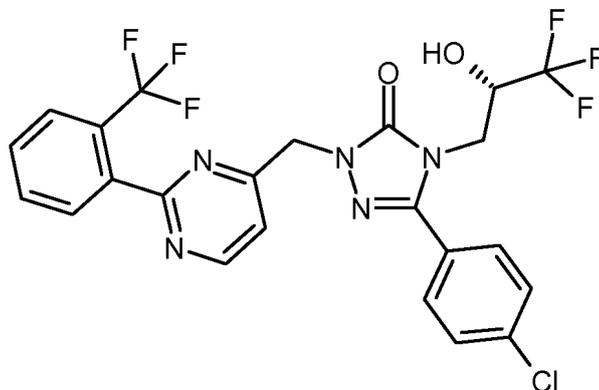
Se disolvieron 81 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 66A en 3 ml de acetonitrilo y se añadieron 79 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y 125 mg (0,38 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h y a TA durante 16 h más. Después se separó por filtración del sólido y éste se enjuagó con un poco de acetonitrilo. El filtrado se concentró a vacío y directamente se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 79 mg (56 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,21$ min; EM [IENpos]: $m/z = 543$ y 545 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,85$ (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,28-4,35 (m, 1H), 5,10-5,21 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,71-7,79 (m, 3H), 8,67 (d, 1H).

Ejemplo 92

5-(4-Clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-([2-(2-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



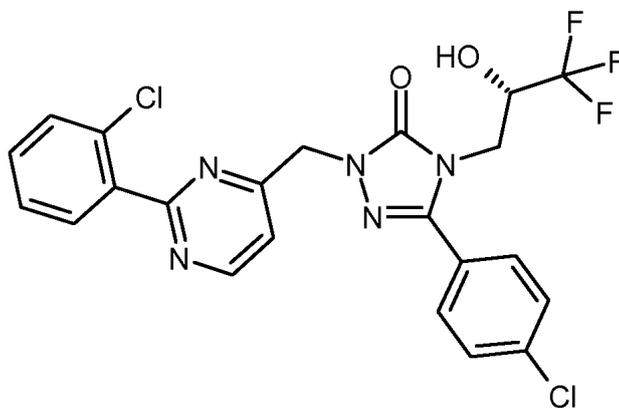
- 5 Se disolvieron 303 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 80A (pureza de aproximadamente el 20 %) en 2 ml de acetonitrilo y se añadieron 65 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y 93 mg (0,29 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 h y a TA durante 96 h más. Después se separó por filtración del sólido y éste se enjuagó con un poco de acetonitrilo. El filtrado se concentró a vacío y directamente se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 19 mg del compuesto objetivo, que se sometieron a una purificación cromatográfica adicional sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 7:3, después 1:1). Esto dio 8 mg (7 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,32$ min; EM [IENpos]: $m/z = 544$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 5,13-5,26 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,69-7,83 (m, 5H), 7,88 (d, 1H), 8,93 (d, 1H).

15 Ejemplo 93

5-(4-Clorofenil)-2-([2-(2-clorofenil)pirimidin-4-il]metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



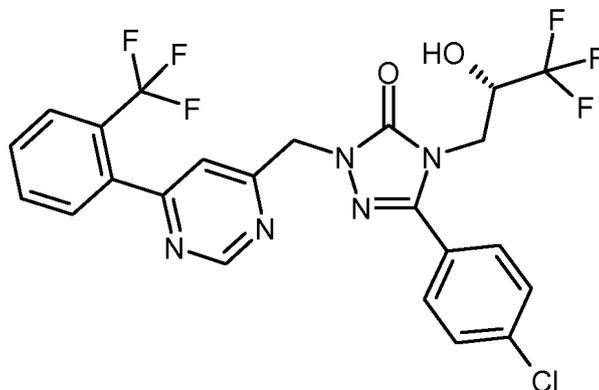
- 20 Se disolvieron 259 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 81A (pureza de aproximadamente el 20 %) en 2 ml de acetonitrilo y se añadieron 62 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y 89 mg (0,27 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 h y a TA durante 96 h más. Después se separó por filtración del sólido y éste se enjuagó con un poco de acetonitrilo. El filtrado se concentró a vacío y directamente se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 31 mg del compuesto diana, que se sometieron a una purificación cromatográfica adicional sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 7:3, después 1:1). Esto dio 23 mg (22 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,13$ min; EM [IENpos]: $m/z = 510$ y 512 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,87$ (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,28-4,38 (m, 1H), 5,16-5,26 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,44-7,54 (m, 2H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,71-7,79 (m, 3H), 8,94 (d, 1H).

Ejemplo 94

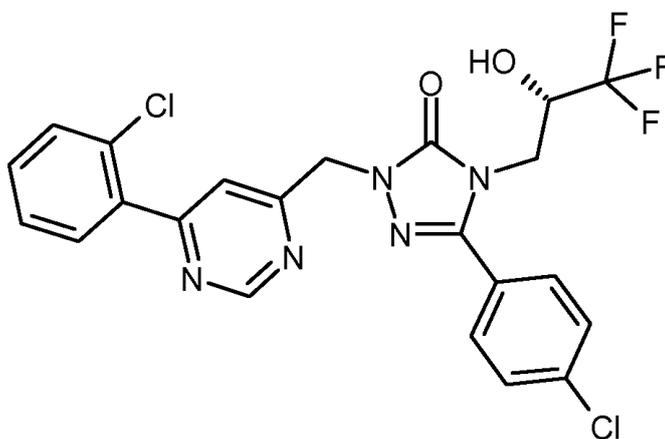
5-(4-Clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-([6-[2-(trifluorometil)fenil]-pirimidin-4-il]metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 Se disolvieron 37 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 82A en 2 ml de acetonitrilo y se añadieron 39 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y 57 mg (0,18 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 h. Después de enfriar hasta TA, el sólido se retiró por filtración y éste se enjuagó con un poco de acetonitrilo. El filtrado se concentró a presión reducida y directamente se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. El producto obtenido se sometió a una purificación cromatográfica adicional sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4:1, después 3:2). Esto dio 28 mg (41 % del teórico) del compuesto diana.
- 10 CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 2,34$ min; EM [IENpos]: $m/z = 544$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,27-4,34 (m, 1H), 5,17-5,29 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 9,24 (d, 1H).

Ejemplo 95

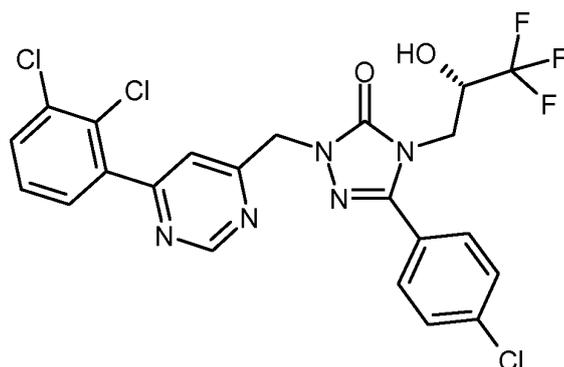
- 15 5-(4-Clorofenil)-2-([6-(2-clorofenil)pirimidin-4-il]metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 20 De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 94, se hicieron reaccionar 27 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 83A y 32 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A entre sí. Esto dio 29 mg (54 % del teórico) del compuesto diana.
- CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,15$ min; EM [IENpos]: $m/z = 510$ y 512 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 5,19-5,29 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,48-7,59 (m, 2H), 7,60-7,69 (m, 4H), 7,72 (d, 1H), 7,74-7,80 (m, 2H), 9,27 (d, 1H).

Ejemplo 96

- 25 5-(4-Clorofenil)-2-([6-(2,3-diclorofenil)pirimidin-4-il]metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

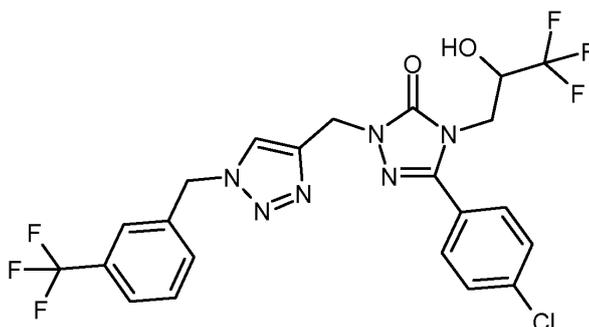


De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 94, se hicieron reaccionar 23 mg (0,07 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A y 24 mg (0,08 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A entre sí. Esto dio 29 mg (66 % del teórico) del compuesto diana.

- 5 CL/EM [Procedimiento 6]: $T_r = 2,54$ min; EM [IENpos]: $m/z = 544$ y 546 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,26-4,38 (m, 1H), 5,18-5,30 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 9,29 (d, 1H).

Ejemplo 97

- 10 5-(4-Clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2-({1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

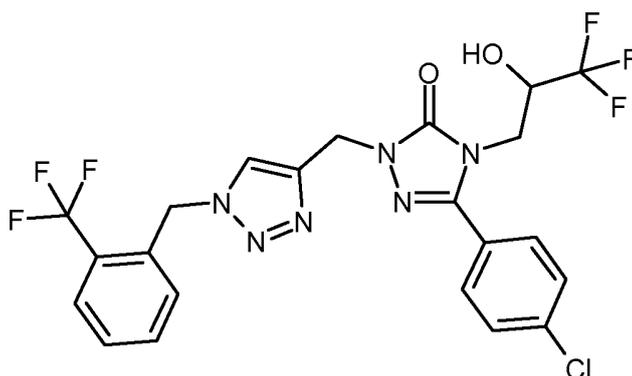


Se cargaron inicialmente 29 mg (0,12 mmol) de bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo en 1 ml de acetonitrilo y se añadieron 8 mg (0,12 mmol) de azida sódica. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadieron 0,24 mg (0,012 mmol) de acetato de cobre (II) monohidrato y 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 11 días. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un poco de gel de sílice, eluyéndose el producto con aproximadamente 10 ml de acetato de etilo, y el filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 52 mg (65 % del teórico) del compuesto diana.

- 15 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,13$ min; EM [IENpos]: $m/z = 547$ (M+H)⁺
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,91$ -3,99 (m, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 4,46-4,56 (m, 1H), 5,15 (c, 2H), 5,34 (d, 1H), 5,51-5,61 (m, 2H), 7,41-7,59 (m, 8H), 7,63 (d, 1H).

Ejemplo 98

5-(4-Clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2-({1-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



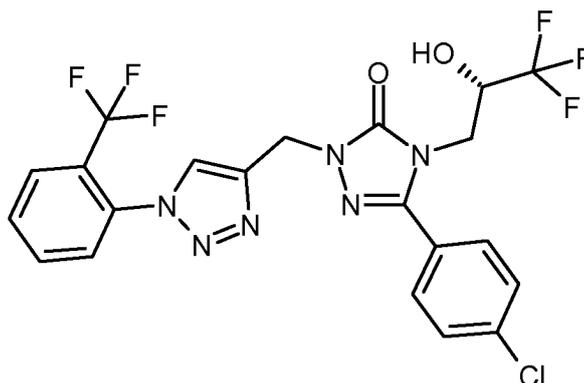
De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 97, 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A dieron 54 mg (68 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,13$ min; EM [IENpos]: $m/z = 547$ (M+H)⁺

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,91-3,99$ (m, 1H), 3,99-4,06 (m, 1H), 4,46-4,57 (m, 1H), 5,16 (c, 2H), 5,31 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,42-7,58 (m, 7H), 7,72 (d, 1H).

Ejemplo 99

5-(4-Clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-({1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



10

Se cargaron inicialmente 20 mg (0,31 mmol) de azida sódica en 1 ml de metanol y se añadieron 58 mg (0,31 mmol) de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico y 6 mg (0,03 mmol) de acetato de cobre (II) monohidrato. Se agitó a TA durante 18 h. Después, se añadieron 0,9 ml de agua, 30 mg (0,15 mmol) de sal sódica del ácido L-ascórbico y 117 mg (0,34 mmol) del compuesto del Ejemplo 14A a la mezcla. Se agitó a TA durante 18 h más. Para el tratamiento, la mezcla se diluyó con 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 5 ml de una solución acuosa 0,1 N de hidróxido sódico con agitación. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo tres veces más con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 5:1, después 1:2). Esto dio 117 mg (71 % del teórico) del compuesto diana.

15

20

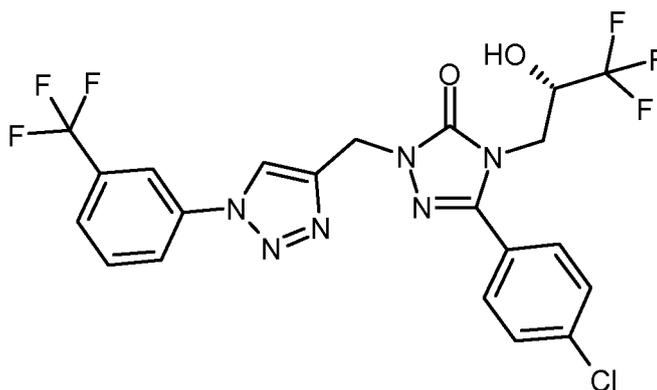
CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,26$ min; EM [IENpos]: $m/z = 533$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,28-4,34 (m, 1H), 5,12-5,23 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,68-7,79 (m, 3H), 7,81-7,96 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,51 (s, 1H).

Ejemplo 100

5-(4-Clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2-({1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

25



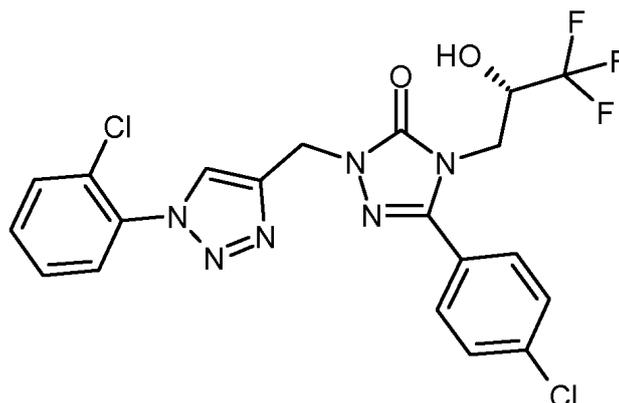
De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 99, 117 mg (0,34 mmol) del compuesto del Ejemplo 14A dieron 138 mg (84 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,33$ min; EM [IENpos]: $m/z = 533$ (M+H)⁺

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,27-4,38 (m, 1H), 5,13-5,22 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,73-7,79 (m, 2H), 7,81-7,90 (m, 2H), 8,24-8,32 (m, 2H), 9,02 (s, 1H).

Ejemplo 101

5-(4-Clorofenil)-2-[[1-(2-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metil]-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



10

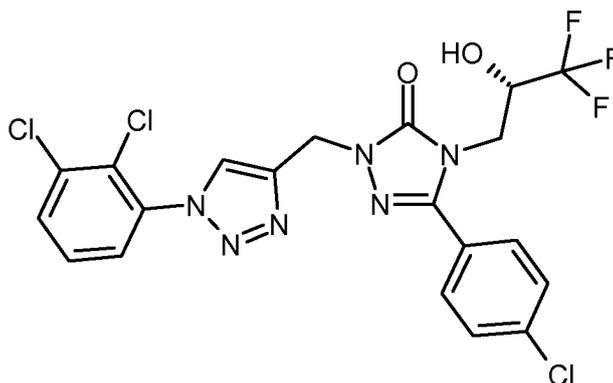
De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 99, 75 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 14A dieron 56 mg (55 % del teórico) del compuesto del título.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,09$ min; EM [IENpos]: $m/z = 499$ y 501 (M+H)⁺

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,28-4,35 (m, 1H), 5,13-5,22 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,55-7,70 (m, 5H), 7,74-7,80 (m, 3H), 8,54 (s, 1H).

Ejemplo 102

5-(4-Clorofenil)-2-[[1-(2,3-diclorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metil]-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



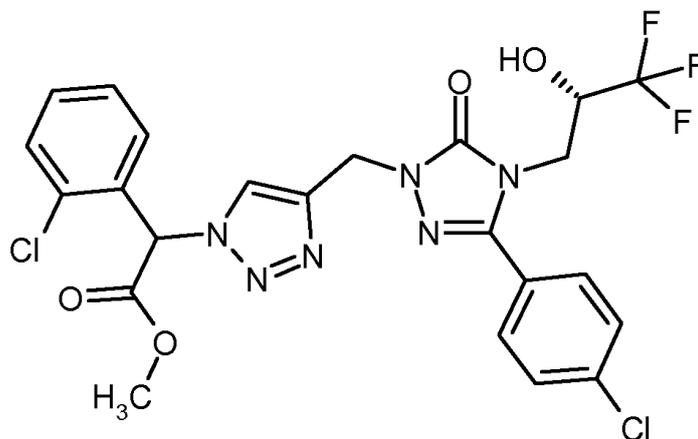
Se disolvieron 124 mg (0,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 14A en 2 ml de acetonitrilo y se añadieron 0,6 mg (0,003 mmol) de acetato de cobre (II) monohidrato y 56 mg (0,30 mmol) de 1-azido-2,3-diclorobenceno. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Para el tratamiento, la mezcla en bruto se dejó enfriar a TA y se filtró a través de un poco de gel de sílice. Esto se eluyó con acetato de etilo y la solución obtenida se concentró a vacío. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Esto dio 61 mg (31 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,13$ min; EM [IENpos]: $m/z = 533$ y 535 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 5,13-5,23 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,92 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H).

10 Ejemplo 103

(2-Clorofenil)[4-((3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetato de metilo



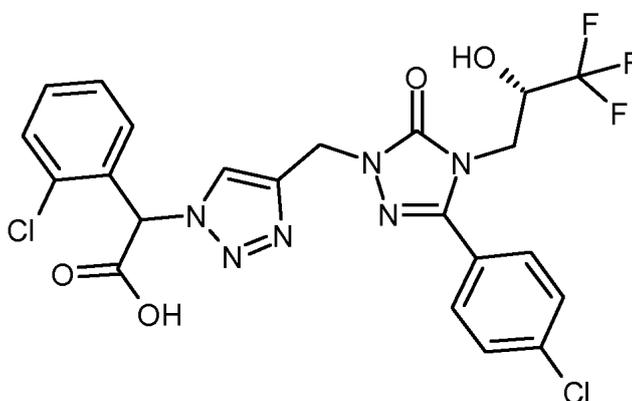
Se cargaron inicialmente 361 mg (1,37 mmol) de bromo(2-clorofenil)acetato de metilo en 10 ml de acetonitrilo y se añadieron 89 mg (1,37 mmol) de azida sódica. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadieron 2,7 mg (0,14 mmol) de acetato de cobre (II) monohidrato y 569 mg (1,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 14A. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un poco de gel de sílice, eluyéndose el producto con aproximadamente 10 ml de acetato de etilo y el filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 8:1 → 6:1 → 4:1 → 2:1 → 1:1). Esto dio 496 mg (53 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,13$ min; EM [IENpos]: $m/z = 571$ y 573 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,76$ (s, 3H), 3,81 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 5,02-5,12 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,39-7,51 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 8,25 (d, 1H).

Ejemplo 104

25 Ácido (2-clorofenil)[4-((3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acético



Se disolvieron 49 mg (0,09 mmol) del compuesto del Ejemplo 103 en 2 ml de metanol y se añadieron 193 μ l (0,19 mmol) de una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio. Se agitó a TA durante 30 min. Después, el disolvente se retiró a vacío, el residuo se disolvió en 5 ml de agua y se extrajo una vez con 5 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se descartó. La fase acuosa se acidificó con 0,2 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con 5 ml

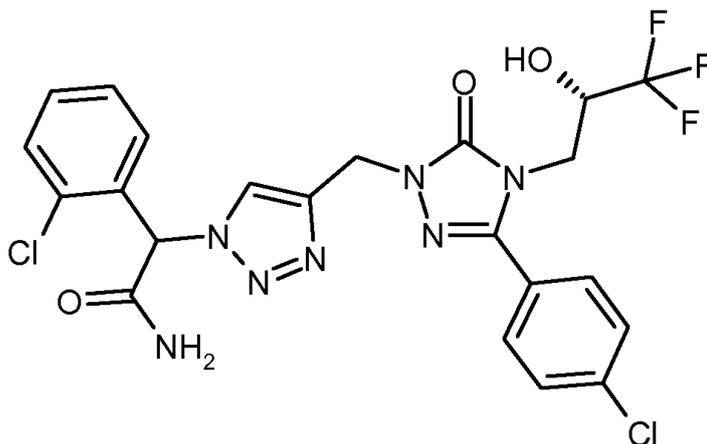
de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. Esto dio 40 mg (83 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,95$ min; EM [IENpos]: $m/z = 557$ y 559 (M+H)⁺

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,80$ (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 5,03-5,10 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,73 (d, 2H), 8,22 (d, 1H).

Ejemplo 105

2-(2-Clorofenil)-2-[4-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetamida



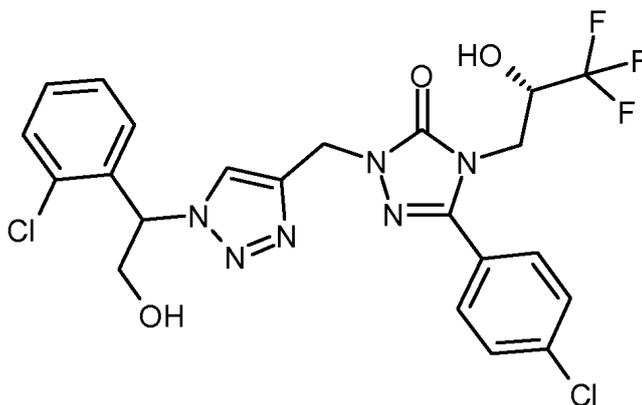
10 Se cargaron inicialmente 25 mg (0,045 mmol) del compuesto del Ejemplo 104 en 1 ml de DMF y se añadieron 9 mg (0,058 mmol) de HOBt y 11 mg (0,058 mmol) de EDC. Después de 10 min de agitación a TA, se añadieron 0,5 ml (0,90 mmol) de una solución de amoníaco (al 35 % en agua) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se purificó directamente, sin ningún tratamiento adicional, por cromatografía [Procedimiento 19]. Esto dio 10 mg (40 % del teórico) del compuesto diana.

15 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 0,99$ min; EM [IENpos]: $m/z = 556$ y 558 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,75$ -3,85 (m, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,23-4,31 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,47 (s a, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,71 (d, 3H), 7,85 (m, 1H), 8,08 (s a, 1H).

Ejemplo 106

20 5-(4-Clorofenil)-2-({1-[1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



25 Se disolvieron 48 mg (0,084 mmol) del compuesto del Ejemplo 103 en 2 ml de THF y se añadieron 88 μ l (0,088 mmol) de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF a -10 °C. Después de que la adición hubo finalizado, la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Para el tratamiento, se añadieron 2 ml de una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio a TA y se extrajo con 5 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con 5 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 8 mg (18 % del teórico) del compuesto diana.

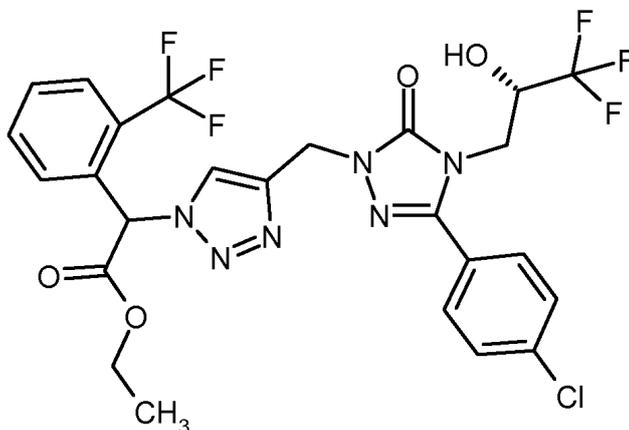
30 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,20$ min; EM [IENpos]: $m/z = 543$ y 545 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,81$ (dd, 1H), 3,93-4,04 (m, 2H), 4,21-4,32 (m, 1H), 5,02-5,12 (m, 2H), 5,45 (dd,

1H), 6,14 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 2H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 107

5 [4-({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il][2-(trifluorometil)fenil]acetato de etilo



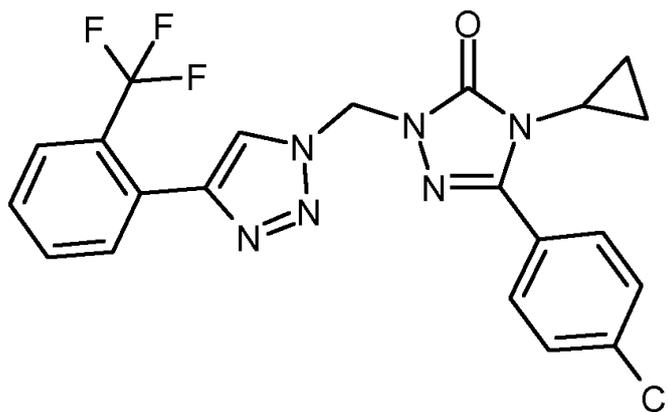
10 Se cargaron inicialmente 158 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 98A (pureza de aproximadamente el 30 %) en 2 ml de acetonitrilo y se añadieron 9,9 mg (0,15 mmol) de azida sódica. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadieron 0,3 mg (0,002 mmol) de acetato de cobre (II) monohidrato y 63 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 14A. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un poco de gel de sílice, eluyéndose el producto con aproximadamente 10 ml de acetato de etilo y el filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 9 mg (8 % del teórico) del compuesto diana.

15 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,36$ min; EM [IENpos]: $m/z = 619$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,13$ (t, 3H), 3,81 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,17-4,31 (m, 3H), 5,01-5,11 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,59-7,75 (m, 6H), 7,77-7,88 (m, 2H), 8,29 (d, 1H).

Ejemplo 108

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-({4-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



20 Se disolvieron 60 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 122A en 2 ml de acetonitrilo, se añadieron 14 mg (0,21 mmol) de azida sódica y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadieron 0,4 mg (0,002 mmol) de acetato de cobre(II) monohidrato y 43 mg (0,25 mmol) de 1-etil-2-(trifluorometil)benzene. La mezcla resultante se agitó a TA durante 20 h. Para el tratamiento, se añadieron 10 ml de acetato de etilo y la mezcla se lavó dos veces con 5 ml de agua en cada caso. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 48 mg (45 % del teórico) del compuesto diana.

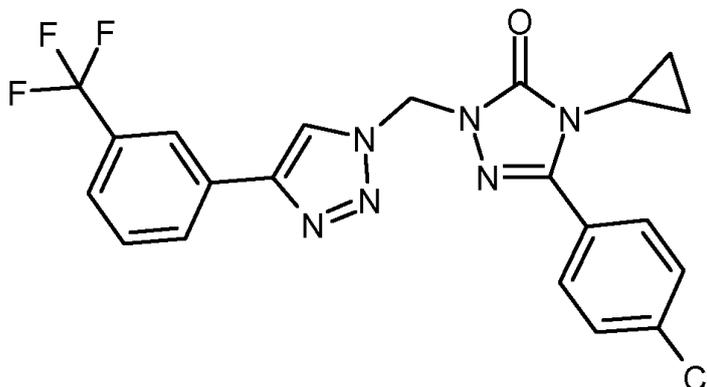
25 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,15$ min; EM [IENpos]: $m/z = 461$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,57$ -0,63 (m, 2H), 0,85-0,92 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 6,44 (s, 2H), 7,58-7,68 (m, 3H), 7,74-7,84 (m, 4H), 7,87 (d, 1H), 8,42 (s, 1H).

30

Ejemplo 109

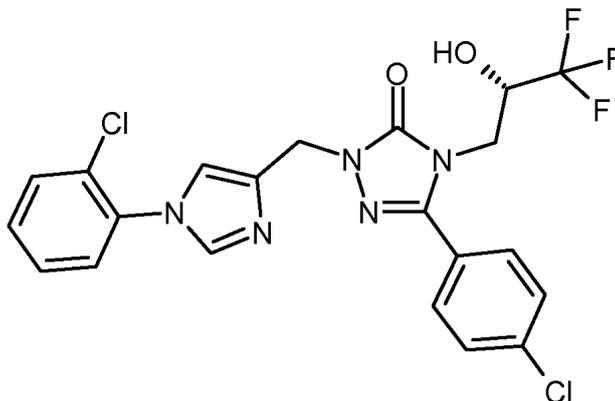
5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-((4-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



- De manera análoga a la preparación del compuesto en el Ejemplo 108, 60 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 122A dieron 21 mg (21 % del teórico) del compuesto del título.
 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,19$ min; EM [IENpos]: $m/z = 461$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,59-0,64$ (m, 2H), 0,85-0,92 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 6,39 (s, 2H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,66-7,73 (m, 2H), 7,78-7,83 (m, 2H), 8,19-8,26 (m, 2H), 8,91 (s, 1H).

Ejemplo 110

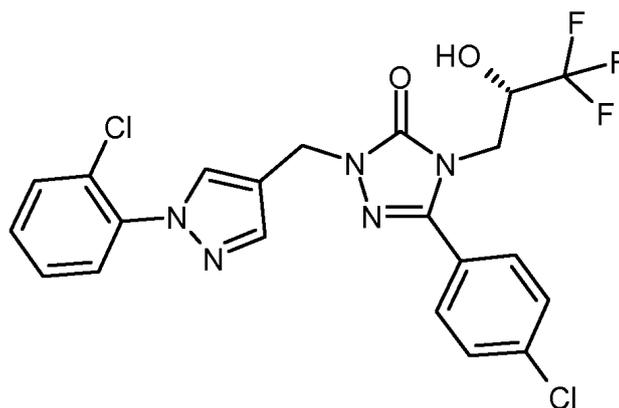
- 10 5-(4-Clorofenil)-2-[[1-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]metil]-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



- Se disolvieron 19 mg (0,06 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A en 5 ml de acetonitrilo y se añadieron 17 mg (0,13 mmol) de carbonato potásico y 17 mg (0,06 mmol) del compuesto del Ejemplo 42A. La mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h y después se agitó a TA durante 20 h. Para el tratamiento, se añadieron 5 ml de agua y se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. La fase orgánica se lavó una vez con 5 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 4 mg (12 % del teórico) del compuesto diana.
 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,04$ min; EM [IENpos]: $m/z = 498$ y 500 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,27-4,37 (m, 1H), 4,89-4,96 (m, 2H), 6,92 (s a, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,62 (d, 2H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,87 (s, 1H).

Ejemplo 111

5-(4-Clorofenil)-2-[[1-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



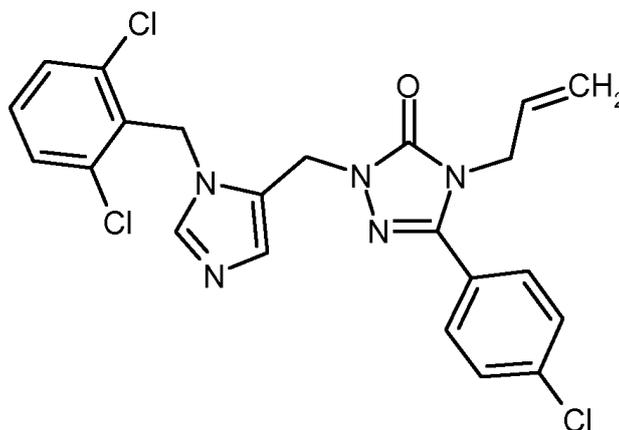
Se disolvieron 27 mg (0,09 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A en 2 ml de acetonitrilo y se añadieron 58 mg (0,18 mmol) de carbonato de cesio y 24 mg (0,09 mmol) del compuesto del Ejemplo 43A. Se agitó a 65 °C durante 2 h y después a TA durante 20 h. Para el tratamiento, se añadieron 5 ml de agua y se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. La fase orgánica se lavó una vez con 5 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 25 mg (56 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,11$ min; EM [IENpos]: $m/z = 498$ y 500 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,82$ (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,92-5,01 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,55-7,70 (m, 4H), 7,73-7,79 (m, 3H), 8,16 (s, 1H).

Ejemplo 112

4-Alil-5-(4-clorofenil)-2-[[1-(2,6-diclorobencil)-1H-imidazol-5-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



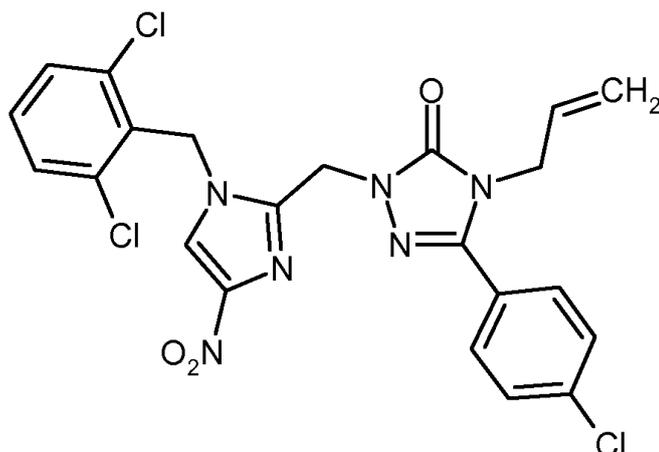
Se disolvieron 41 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A en 2 ml de DMF y se añadieron 48 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 40A y 85 mg (0,26 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de metanol y directamente se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 4 mg (5 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,01$ min; EM [IENpos]: $m/z = 474$ y 476 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4,35$ (d, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,09 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,29-5,42 (m, 2H), 5,83-5,96 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 4H), 7,50-7,61 (m, 3H).

Ejemplo 113

4-Alil-5-(4-clorofenil)-2-[[1-(2,6-diclorobencil)-4-nitro-1H-imidazol-2-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



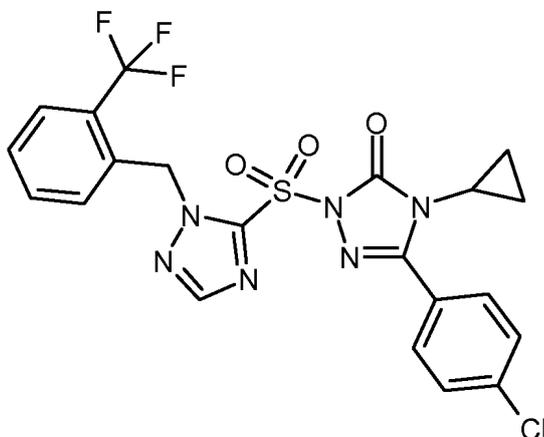
Se disolvieron 110 mg (0,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A en 10 ml de DMF y se añadieron 150 mg (0,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 41A y 229 mg (0,70 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se añadió a aproximadamente 25 ml de agua helada y se agitó durante 10 min. Esto dio como resultado la formación de un precipitado que se retiró por filtración con succión y se lavó con agua. El sólido se secó a alto vacío. Esto dio 120 mg (44 % del teórico) del compuesto diana con una pureza del 90 %.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,35$ min; EM [IENpos]: $m/z = 519$ y 521 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,31-4,45$ (m, 2H), 5,03 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 5,80-5,92 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,57-7,67 (m, 6H), 7,77 (s, 1H).

Ejemplo 114

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-([1-[2-(trifluorometil)encil]-1H-1,2,4-triazol-5-il]sulfonil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



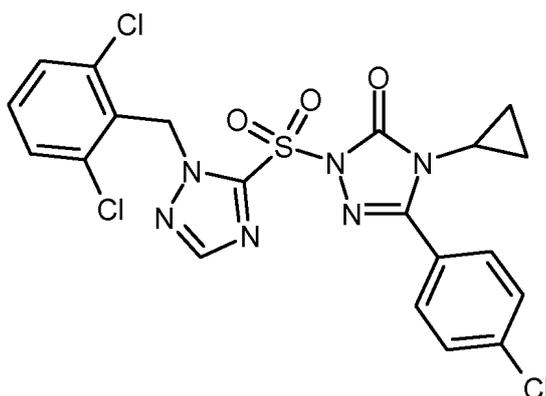
Se disolvieron 37 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 93A en 3 ml de diclorometano y se añadieron 21 μ l (0,13 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después, se añadieron 30 mg (0,13 mmol) de bromuro de 2-(trifluorometil)encilo disueltos en 1 ml de diclorometano y la mezcla se agitó a TA durante 48 h. Para el tratamiento, se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 33 mg (63 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,57$ min; EM [IENpos]: $m/z = 525$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,72-0,78$ (m, 2H), 0,97-1,04 (m, 2H), 2,94 (tt, 1H), 5,60 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,48-7,60 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 3H), 8,11 (s, 1H).

Ejemplo 115

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-([1-(2,6-diclorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]sulfonil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



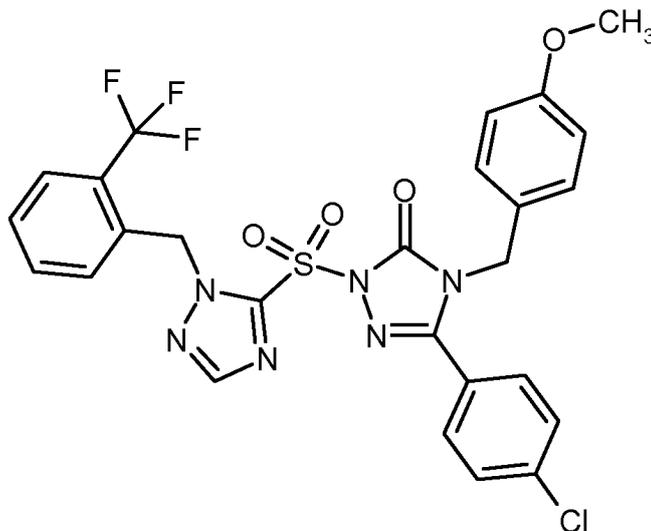
5 Se disolvieron 37 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 93A en 3 ml de diclorometano y se añadieron 21 μ l (0,13 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después, se añadieron 30 mg (0,13 mmol) de bromuro de 2,6-diclorobencilo disueltos en 1 ml de diclorometano y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. Para el tratamiento, la mezcla se concentró a vacío y el producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 39 mg (74 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,41$ min; EM [IENpos]: $m/z = 525$ y 527 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,73$ - $0,79$ (m, 2H), $0,98$ - $1,05$ (m, 2H), $2,95$ (tt, 1H), $5,72$ (s, 2H), $7,30$ - $7,36$ (m, 1H), $7,37$ - $7,43$ (m, 2H), $7,46$ (d, 2H), $7,72$ (d, 2H), $8,10$ (s, 1H).

10 Ejemplo 116

5-(4-Clorofenil)-4-(4-metoxibencil)-2-({1-[2-(trifluorometil)bencil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-il}sulfonyl)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



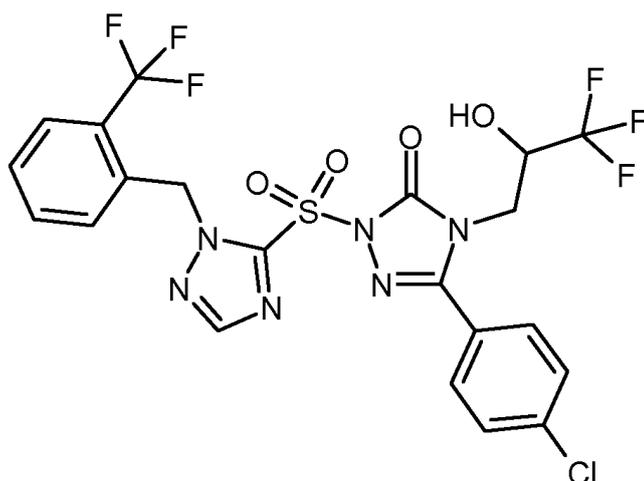
15 Se disolvieron 334 mg (0,75 mmol) del compuesto del Ejemplo 94A en 5 ml de diclorometano y se añadieron 154 μ l (0,93 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después, se añadieron 223 mg (0,93 mmol) de bromuro de 2-(trifluorometil)bencilo disueltos en 0,5 ml de diclorometano y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. Para el tratamiento, e concentró a vacío y el producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 245 mg (54 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,44$ min; EM [IENpos]: $m/z = 605$ (M+H)⁺

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,77$ (s, 3H), $4,81$ (s, 2H), $5,61$ (s, 2H), $6,78$ (d, 2H), $7,03$ (d, 2H), $7,35$ - $7,43$ (m, 5H), $7,48$ - $7,58$ (m, 2H), $7,74$ (d, 1H), $8,12$ (s, 1H).

Ejemplo 117

5-(4-Clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2-({1-[2-(trifluorometil)bencil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-il}sulfonyl)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona



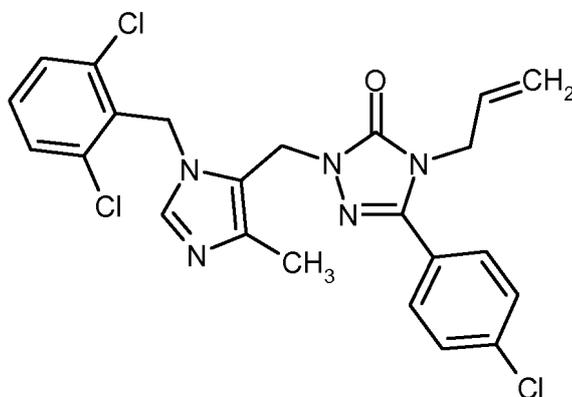
5 Se disolvieron 50 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 95A junto con 50 mg (0,16 mmol) de carbonato de cesio en 0,5 ml de DMF y se añadieron 30 mg (0,16 mmol) de 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ol. Después, la mezcla se agitó a 75 °C durante 8 h. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluyó con 0,5 ml de acetonitrilo y directamente se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 15 mg (22 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 2,61$ min; EM [IENpos]: $m/z = 597$ (M+H)⁺

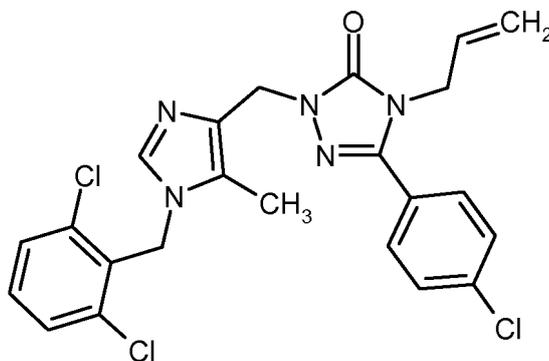
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,86$ (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,28-4,34 (m, 1H), 4,68-4,76 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,50-7,61 (m, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,15 (s, 1H).

10 Ejemplo 118

4-Alil-5-(4-clorofenil)-2-[[1-(2,6-diclorobencil)-4-metil-1H-imidazol-5-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona y 4-alil-5-(4-clorofenil)-2-[[1-(2,6-diclorobencil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (mezcla de regioisómeros)



15 y



Se disolvieron 110 mg (0,33 mmol) del compuesto del Ejemplo 96A junto con 88 mg (0,37 mmol) de bromuro de 2,6-diclorobencilo en 5 ml de DMF y se añadieron 130 mg (0,40 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de metanol y directamente se

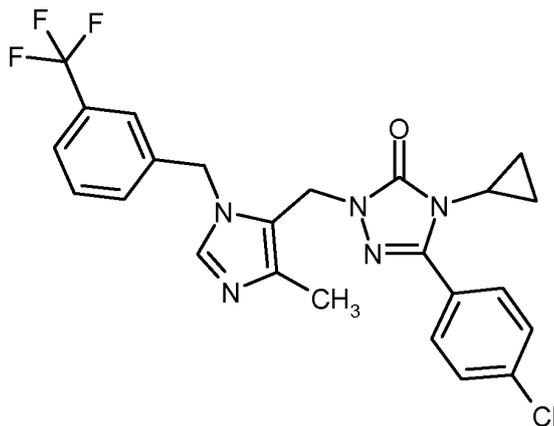
purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 9 mg (6 % del teórico) de una mezcla de los compuestos del título regioisoméricos en una proporción de aproximadamente 1:1.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,08$ min; EM [IENpos]: $m/z = 488 / 490$ (M+H)⁺ y $T_r = 1,10$ min; EM [IENpos]: $m/z = 488 / 490$ (M+H)⁺

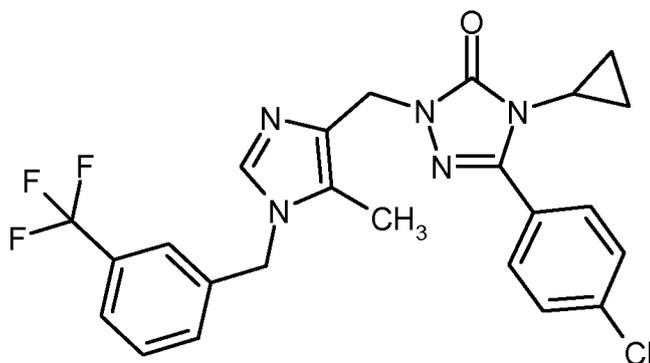
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,38$ y $2,42$ (2s, 3H), $4,30$ - $4,41$ (m, 2H), $4,97$ y $5,49$ (2s, 2H), $5,05$ - $5,32$ (m, 4H), $5,84$ - $5,95$ (m, 1H), $6,97$ y $7,13$ (2s, 1H), $7,24$ - $7,47$ (m, 5H), $7,49$ - $7,58$ (m, 2H).

Ejemplo 119

10 5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-({4-metil-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-5-il}-metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona y 5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2-({5-metil-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-4-il}-metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (mezcla de regioisómeros)



y



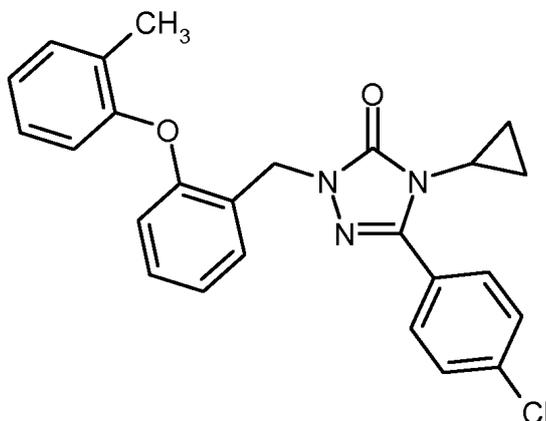
15 Se disolvieron 40 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 97A junto con 88 mg (0,37 mmol) de bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo en 3 ml de DMF y se añadieron 47 mg (0,15 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Para el tratamiento, después de enfriar a TA, se diluyó con 5 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se recogió en 4 ml de metanol y se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 20 mg (32 % del teórico) de una mezcla de los compuestos del título regioisoméricos en una proporción de aproximadamente 1:1,8.

20 CL/EM [Procedimiento 5]: $T_r = 1,75$ min; EM [IENpos]: $m/z = 488$ (M+H)⁺ y $T_r = 1,89$ min; EM [IENpos]: $m/z = 488$ (M+H)⁺

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,53$ - $0,59$ y $0,70$ - $0,76$ (2m, 2H), $0,91$ - $1,03$ (m, 2H), $2,21$ y $2,40$ (2s, 3H), $2,80$ y $2,94$ (2tt, 1H), $4,82$ y $4,93$ (2s, 2H), $5,30$ y $5,43$ (2s, 2H), $7,11$ y $7,19$ (2d, 1H), $7,31$ - $7,52$ (m, 6H), $7,54$ - $7,59$ y $7,66$ - $7,70$ (2m, 2H).

Ejemplo 120

5-(4-Clorofenil)-4-ciclopropil-2-[2-(2-metilfenoxi)bencil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



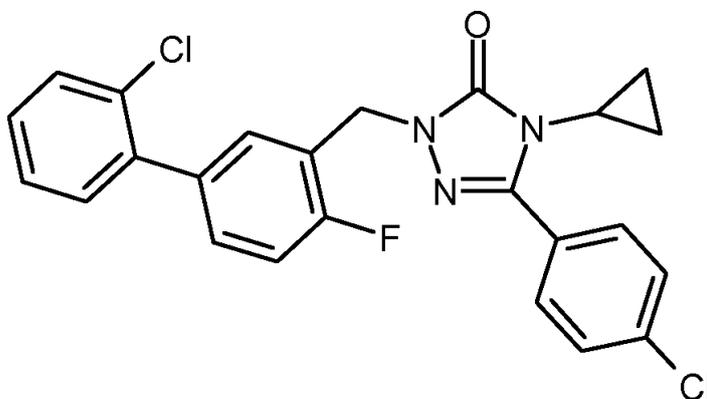
Se disolvieron 100 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 99A, 53 mg (0,49 mmol) de *o*-cresol y 91 mg (0,74 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina en 5 ml de acetonitrilo, y se añadieron 39 mg (0,62 mmol) de polvo de cobre y 49 mg (0,62 mmol) de óxido de cobre(II). La mezcla se agitó a 85 °C durante 16 h. Para el tratamiento, la mezcla enfriada hasta TA se filtró a través de gel de sílice y el residuo se aclaró con un poco de acetato de etilo. Tras concentrar el filtrado a presión reducida, el producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 25 mg (23 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,33$ min; EM [IENpos]: $m/z = 432$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,34-0,44$ (m, 2H), 0,76-0,85 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,05 (tt, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,59-6,71 (m, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,71 (d, 2H).

Ejemplo 121

2-[(2'-Cloro-4-fluorobifenil-3-il)metil]-5-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



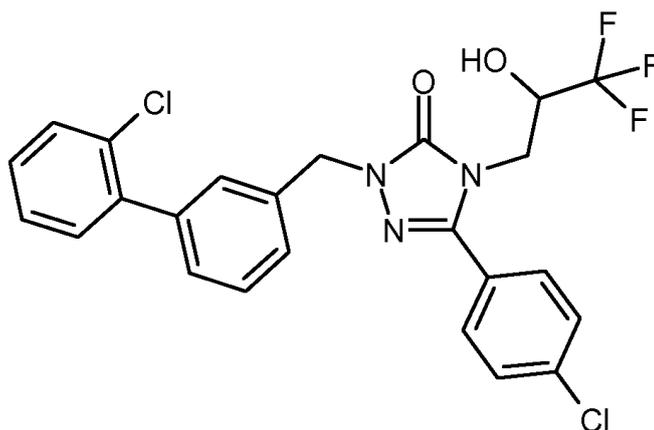
De manera análoga a la preparación del Ejemplo 122, se hicieron reaccionar 89 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 100A con 59 mg (0,23 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico. Esto dio 51 mg (73 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,35$ min; EM [IENpos]: $m/z = 454$ y 456 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,54-0,61$ (m, 2H), 0,84-0,91 (m, 2H), 3,14-3,20 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,37-7,47 (m, 5H), 7,53-7,59 (m, 3H), 7,77 (d, 2H).

Ejemplo 122

2-[(2'-Clorobifenil-3-il)metil]-5-(4-clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



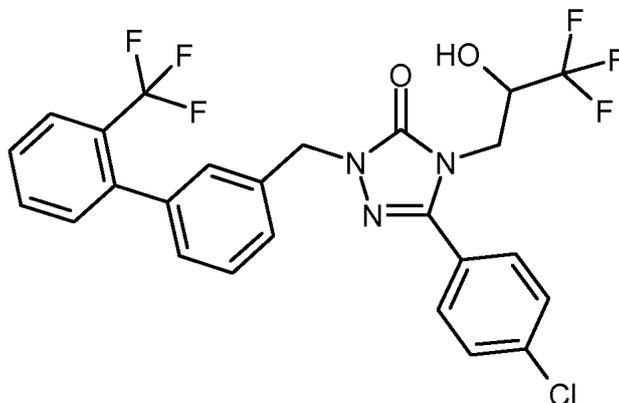
Se disolvieron 72 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 101A y 59 mg (0,23 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico en 2 ml de dioxano. Una corriente de argón se pasó a través de esta solución durante 10 min y se añadieron 8,7 mg (0,008 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) bajo argón. La mezcla se calentó a ebullición y se añadieron 0,15 ml (0,30 mmol) de una solución acuosa 2 N de carbonato sódico bajo argón. Después, la mezcla se agitó a reflujo durante 20 h. Después de enfriar hasta TA, se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo dos veces con 15 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio

51 mg (61 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,30$ min; EM [IENpos]: $m/z = 508$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,26-4,34 (m, 1H), 5,01-5,13 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,32-7,50 (m, 7H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,74 (d, 2H).

Ejemplo 123

5-(4-Clorofenil)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2-([2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



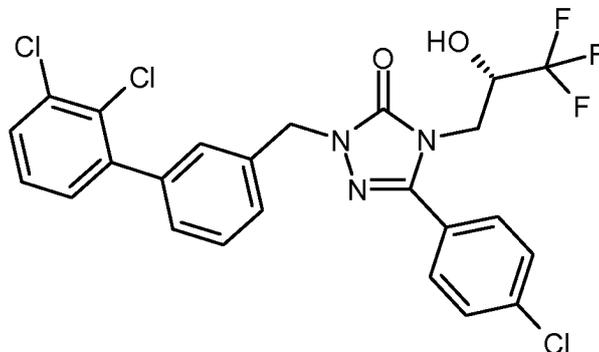
De manera análoga a la preparación del Ejemplo 122, se hicieron reaccionar 72 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 101A con 43 mg (0,23 mmol) de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico. Esto dio 49 mg (58 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,31$ min; EM [IENpos]: $m/z = 542$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 4,99-5,12 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,34-7,47 (m, 3H), 7,57-7,64 (m, 3H), 7,67-7,76 (m, 3H), 7,83 (d, 1H).

Ejemplo 124

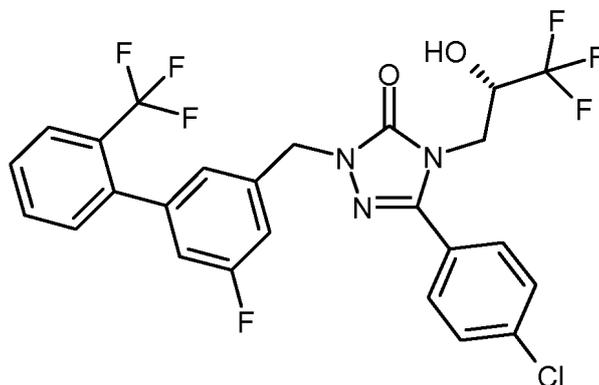
5-(4-Clorofenil)-2-[(2',3'-diclorobifenil-3-il)metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 De manera análoga a la preparación del Ejemplo 122, se hicieron reaccionar 94 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 102A con 56 mg (0,23 mmol) de ácido 2,3-diclorofenilborónico. Esto dio 48 mg (45 % del teórico) del compuesto diana.
 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,54$ min; EM [IENpos]: $m/z = 542$ y 544 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 5,02-5,12 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,34-7,42 (m, 4H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H).

Ejemplo 125

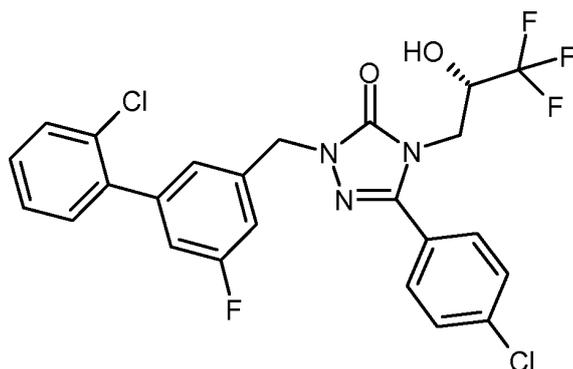
5-(4-Clorofenil)-2-[[5-fluoro-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 15 De manera análoga a la preparación del Ejemplo 122, se hicieron reaccionar 59 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 103A con 36 mg (0,18 mmol) de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico. Esto dio 43 mg (64 % del teórico) del compuesto diana.
 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,34$ min; EM [IENpos]: $m/z = 560$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 5,03-5,14 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,10-7,23 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,59-7,68 (m, 3H), 7,70-7,77 (m, 3H), 7,85 (d, 1H).

Ejemplo 126

2-[(2'-Cloro-5-fluorobifenil-3-il)metil]-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

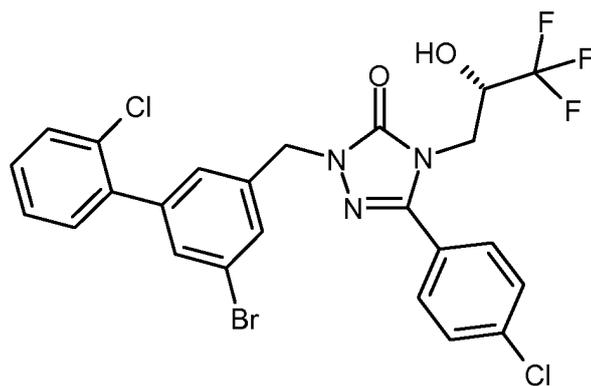


De manera análoga a la preparación del Ejemplo 122, se hicieron reaccionar 59 mg (0,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 103A con 28 mg (0,18 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico. Esto dio 34 mg (54 % del teórico) del compuesto diana.

- 5 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,34$ min; EM [IENpos]: $m/z = 526$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,26-4,34 (m, 1H), 5,04-5,15 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,75 (d, 2H).

Ejemplo 127

- 10 2-[(5-Bromo-2'-clorobifenil-3-il)metil]-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

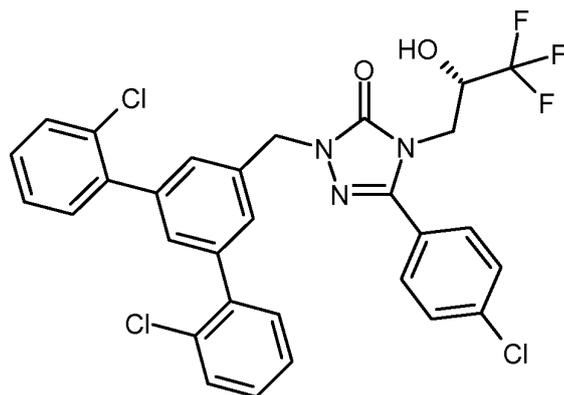


De manera análoga a la preparación del Ejemplo 91, se hicieron reaccionar 109 mg (0,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A con 128 mg (0,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 117A. Esto dio 148 mg (68 % del teórico) del compuesto diana.

- 15 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,40$ min; EM [IENpos]: $m/z = 586$, 588 y 590 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,26-4,34 (m, 1H), 5,03-5,13 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,40-7,47 (m, 4H), 7,55-7,60 (m, 3H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,71-7,77 (m, 2H).

Ejemplo 128

- 20 5-(4-Clorofenil)-2-[(2,2'-dicloro-1,1':3',1''-terfenil-5'-il)metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



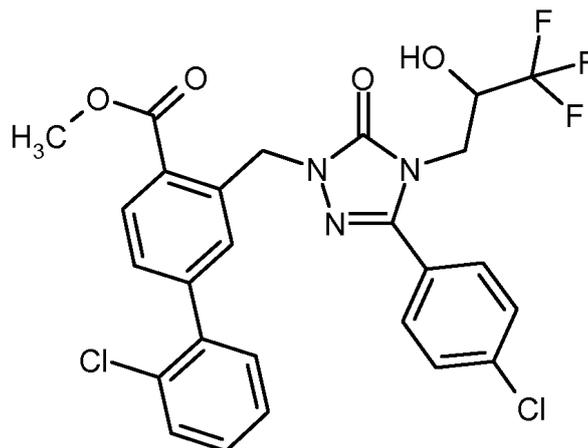
De manera análoga a la preparación del Ejemplo 91, se hicieron reaccionar 105 mg (0,34 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A con 135 mg (0,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 118A. Esto dio 115 mg (53 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,47$ min; EM [IENpos]: $m/z = 618$ y 620 (M+H)⁺

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 5,08-5,20 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,39-7,52 (m, 9H), 7,55-7,65 (m, 4H), 7,74 (d, 2H).

Ejemplo 129

2'-Cloro-3-[[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]bifenil-4-carboxilato de metilo



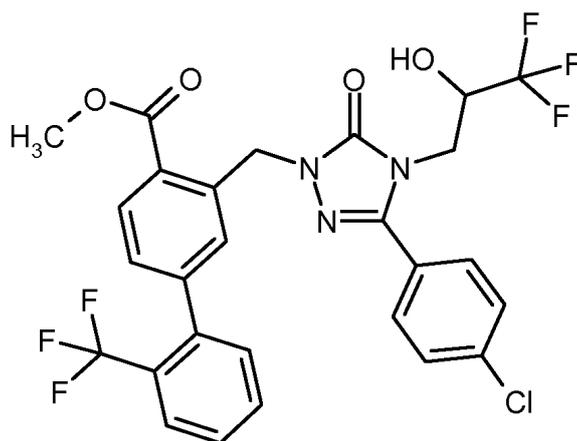
10 De manera análoga a la preparación del Ejemplo 122, se hicieron reaccionar 265 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 104A con 194 mg (0,74 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico. Esto dio 54 mg (19 % del teórico) del compuesto diana con una pureza del 98 % y 167 mg (49 % del teórico) con una pureza del 83 %.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,49$ min; EM [IENpos]: $m/z = 566$ y 568 (M+H)⁺

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,99 (dd, 1H), 4,24-4,32 (m, 1H), 5,36-5,47 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,38-7,47 (m, 3H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 8,00 (d, 1H).

Ejemplo 130

3-[[3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo



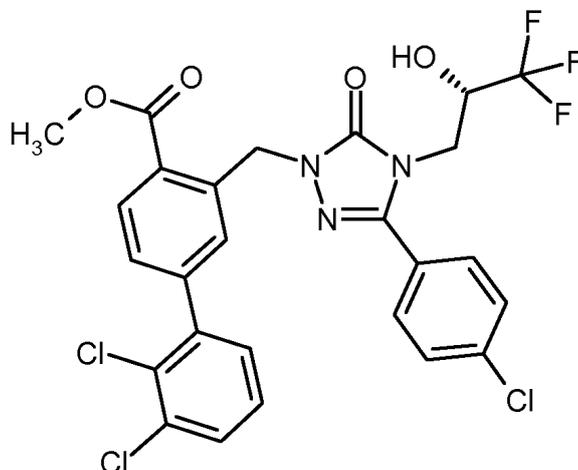
20 De manera análoga a la preparación del Ejemplo 122, se hicieron reaccionar 265 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 104A con 149 mg (0,74 mmol) de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico. Esto dio 113 mg (38 % del teórico) del compuesto diana con una pureza del 100 % y 101 mg (28 % del teórico) con una pureza del 81 %.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,50$ min; EM [IENpos]: $m/z = 600$ (M+H)⁺

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,97 (dd, 1H), 4,19-4,30 (m, 1H), 5,34-5,47 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,59-7,77 (m, 6H), 7,83 (d, 1H), 7,98 (d, 1H).

Ejemplo 131

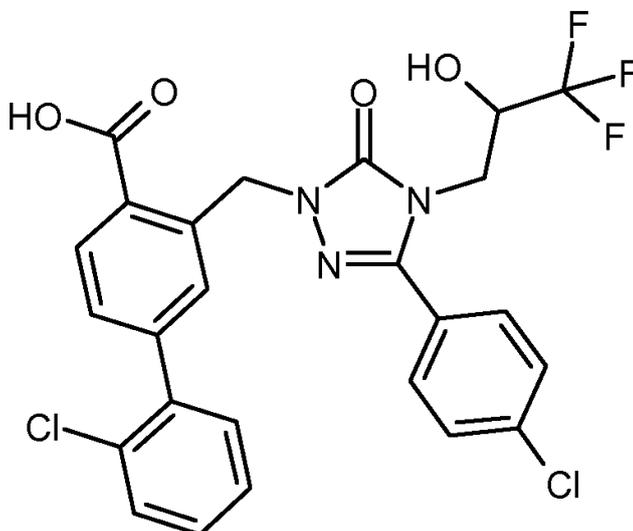
2',3'-Dicloro-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)bifenil-4-carboxilato de metilo



- 5 De manera análoga a la preparación del Ejemplo 75, se hicieron reaccionar 455 mg (0,85 mmol) del compuesto del Ejemplo 105A con 244 mg (1,28 mmol) de ácido 2,3-diclorofenilborónico. Esto dio 347 mg (57 % del teórico) del compuesto diana.
CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,38$ min; EM [IENpos]: $m/z = 600$ y 602 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 132

- 10 Ácido 2'-cloro-3-{{[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}bifenil-4-carboxílico

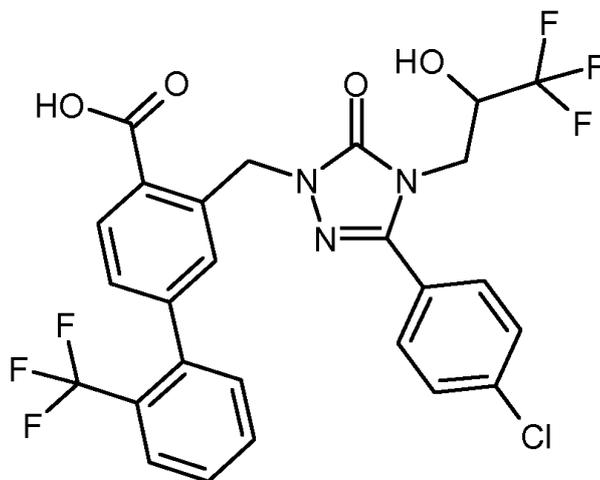


- 15 Se disolvieron 204 mg (0,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 129 en 3 ml de THF y se añadieron 0,4 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Para el tratamiento, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se recogió en aproximadamente 5 ml de agua y se añadieron 0,07 ml de ácido clorhídrico 6 N. El sólido precipitado se retiró por filtración con succión y se secó. La purificación adicional del producto en bruto se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: en primer lugar ciclohexano/acetato de etilo 1:3, después acetato de etilo puro, finalmente diclorometano/metanol 1:1). Esto dio 97 mg (47 % del teórico) del compuesto diana.
20 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,20$ min; EM [IENpos]: $m/z = 552$ y 554 ($M+H$)⁺
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,80$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,33-4,43 (m, 1H), 5,33-5,44 (m, 1H), 5,49-5,58 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,28-7,43 (m, 4H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,74-7,83 (m, 1H).

Ejemplo 133

Ácido 3-{{[3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}-2'-

(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico



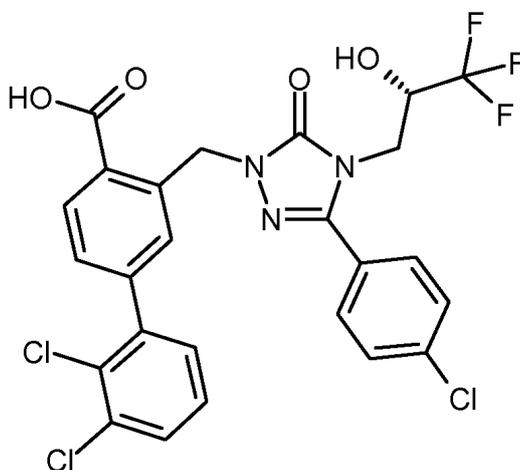
Se disolvieron 195 mg (0,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 130 en 3 ml de THF y se añadieron 0,4 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Para el tratamiento, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se recogió en aproximadamente 5 ml de agua y se añadieron 0,07 ml de una solución 6 N de ácido clorhídrico. La mezcla se agitó durante 15 min, después el sólido precipitado se retiró por filtración con succión y se secó a alto vacío. Esto dio 146 mg (73 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,38$ min; EM [IENpos]: $m/z = 586$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,78$ (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,31-4,39 (m, 1H), 5,25-5,34 (m, 1H), 5,40-5,47 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,66-7,83 (m, 6H).

Ejemplo 134

Ácido 2',3'-dicloro-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)bifenil-4-carboxílico



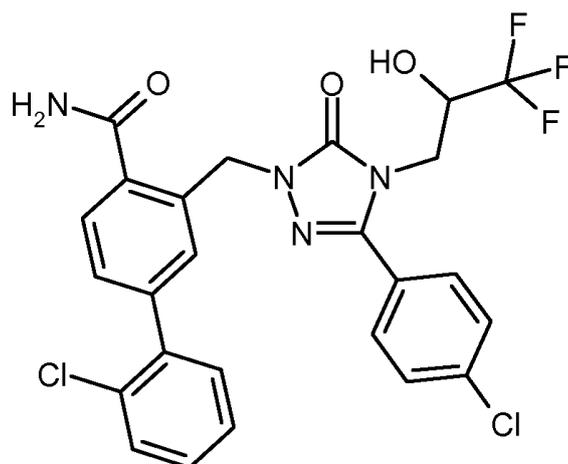
Se hicieron reaccionar 347 mg (0,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 131 (pureza del 84 %) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 132. Esto dio 243 mg (85 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,24$ min; EM [IENpos]: $m/z = 586$ y 588 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,23-4,31 (m, 1H), 5,40-5,51 (m, 2H), 6,88 (s a, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 8,01 (d, 1H).

Ejemplo 135

2'-Cloro-3-{{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil}bifenil-4-carboxamida

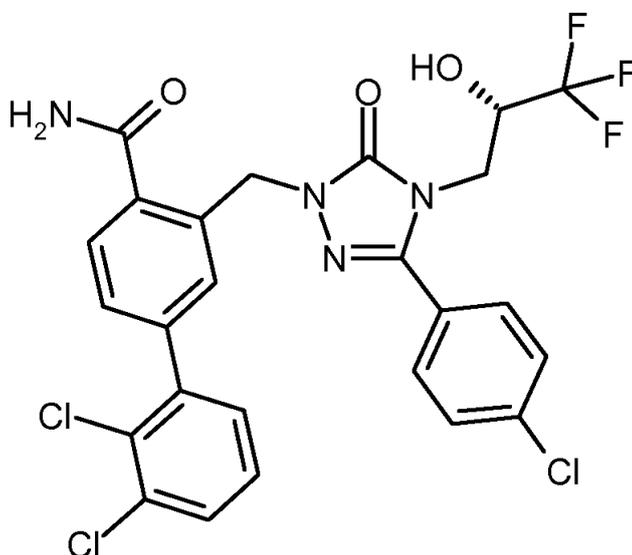


Se cargaron inicialmente 43 mg (0,08 mmol) del compuesto del Ejemplo 132 en 1 ml de DMF y se añadieron 14 mg (0,10 mmol) de HOBt y 19 mg (0,10 mmol) de EDC. Después de 10 min de agitación a TA, se añadieron 0,41 ml (0,20 mmol) de una solución de amoniaco (al 35 % en agua) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. A vacío, después la solución de reacción se liberó del exceso de amoniaco, se añadieron aproximadamente 3 ml de agua y se extrajo tres veces con 5 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1:3 → 1:5). Esto dio 19 mg (42 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,14$ min; EM [IENpos]: $m/z = 551$ y 553 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,24-4,33 (m, 1H), 5,22-5,34 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,34-7,47 (m, 4H), 7,52-7,66 (m, 3H), 7,73 (d, 2H), 8,04 (s, 1H).

Ejemplo 136

2',3'-Dicloro-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)bifenil-4-carboxamida

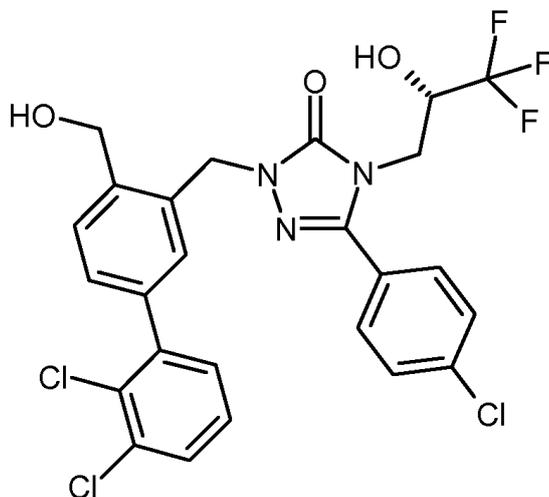


Se cargaron inicialmente 45 mg (0,07 mmol) del compuesto del Ejemplo 134 en 1 ml de DMF y se añadieron 13 mg (0,09 mmol) de HOBt y 18 mg (0,09 mmol) de EDC. Después de 10 min de agitación a TA, se añadieron 80 μ l (1,44 mmol) de una solución de amoniaco (al 35 % en agua) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. A vacío, después la solución de reacción se liberó del exceso de amoniaco, se añadieron aproximadamente 3 ml de agua y se extrajo tres veces con 5 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 20 mg (46 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,36$ min; EM [IENpos]: $m/z = 585$ y 587 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,23-4,32 (m, 1H), 5,22-5,33 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,56-7,65 (m, 4H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 8,06 (s, 1H).

Ejemplo 137

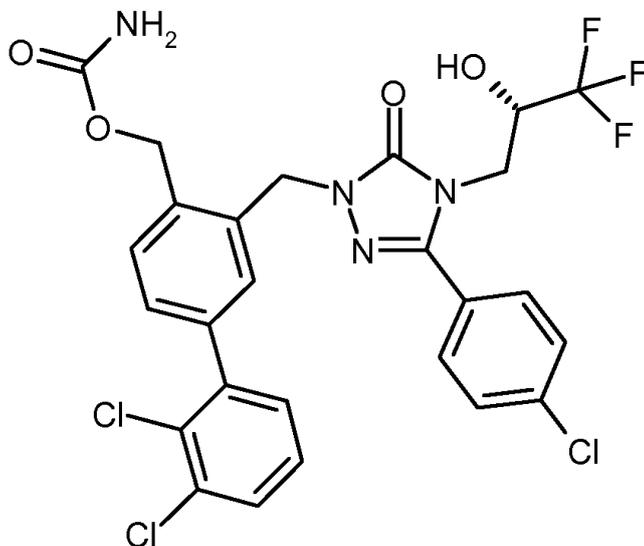
5-(4-Clorofenil)-2-[[2',3'-dicloro-4-(hidroximetil)bifenil-3-il]metil]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



- 5 Se disolvieron 230 mg (0,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 134 en 5 ml de THF, la solución se enfrió hasta 0 °C y se añadieron 55 μ l (0,39 mmol) de trietilamina y también 56 μ l (0,43 mmol) de cloroformiato de isobutilo. Se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, la suspensión se filtró a través de una frita de Seitz en un matraz enfriado hasta 0 °C y el residuo se aclaró con aproximadamente 2 ml de THF. Con agitación vigorosa, esta solución se añadió a una solución, enfriada hasta 0 °C, de 44 mg (1,18 mmol) de borohidruro sódico en 0,6 ml de agua. Después de 1 h, se añadieron 5 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se calentó hasta TA. Se extrajo con 15 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con 5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico en cada caso. Después de secar sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 13 mg (6 % del teórico) del compuesto diana.
- 10
- 15 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,44$ min; EM [IENneg]: $m/z = 572$ (M-H)⁻
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,82$ (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,74 (d, 2H), 5,05-5,15 (m, 2H), 5,30 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H).

Ejemplo 138

- 20 Carbamato de [2',3'-dicloro-3-((3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)bifenil-4-il]metilo



Se disolvieron 65 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 137 en 3 ml de diclorometano y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron 14 μ l (0,16 mmol) de clorosulfonilisocianato y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Después, se

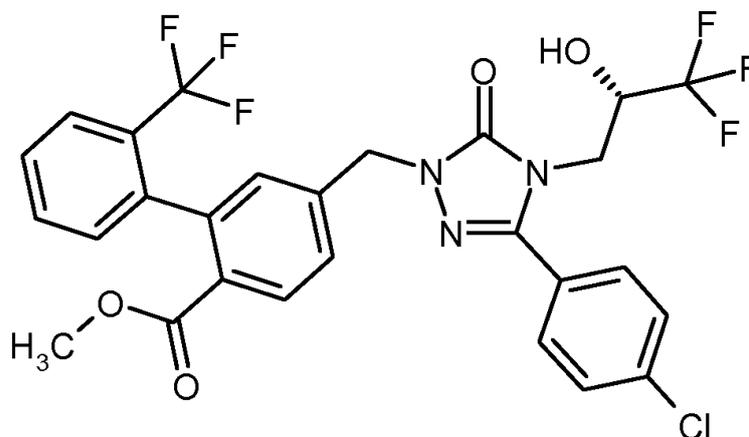
añadieron 1,5 ml de agua y la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h más. Para el tratamiento, se añadieron 3 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 30 mg (43 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,23$ min; EM [IENneg]: $m/z = 615$ y 617 (M-H)⁻

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,82$ (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 5,08-5,18 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,66 (s a, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,39-7,51 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H).

10 Ejemplo 139

5-({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-2'-(trifluorometil)bifenil-2-carboxilato de metilo



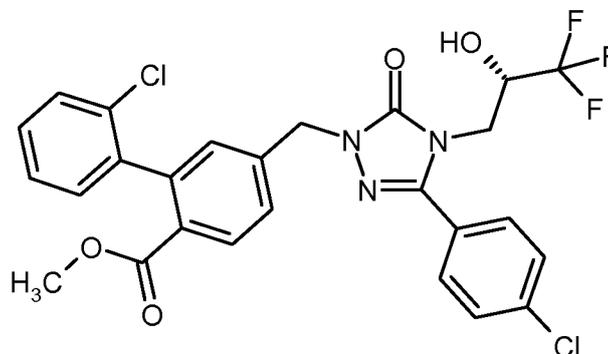
Se suspendieron 179 mg (0,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A y 285 mg (0,88 mmol) de carbonato de cesio en 5 ml de acetonitrilo y 340 mg se añadieron (0,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 108A. La mezcla se agitó a reflujo durante 4 h. Después, el precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a vacío hasta un volumen de aproximadamente 1,5 ml. Después de la adición de 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 N, directamente la mezcla se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 231 mg (65 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,26$ min; EM [IENpos]: $m/z = 600$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,52$ (s, 3H), 3,84 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 5,03-5,18 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,55-7,69 (m, 4H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,97 (d, 1H).

Ejemplo 140

2'-Cloro-5-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)bifenil-2-carboxilato de metilo



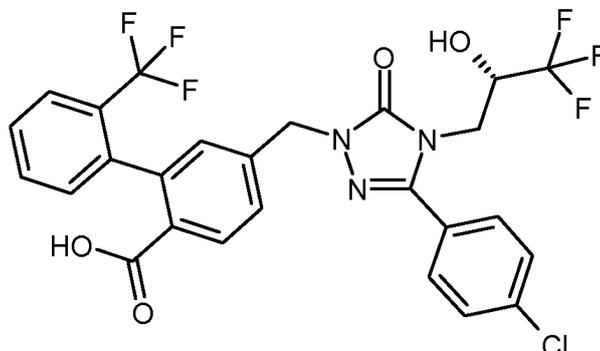
De manera análoga a la preparación del Ejemplo 139, se hicieron reaccionar 208 mg (0,68 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A con 230 mg (0,68 mmol) del compuesto del Ejemplo 109A. Esto dio 231 mg (59 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,26$ min; EM [IENpos]: $m/z = 566$ y 568 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,58$ (s, 3H), 3,84 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 5,07-5,18 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,36-7,52 (m, 4H), 7,62 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,93 (d, 1H).

Ejemplo 141

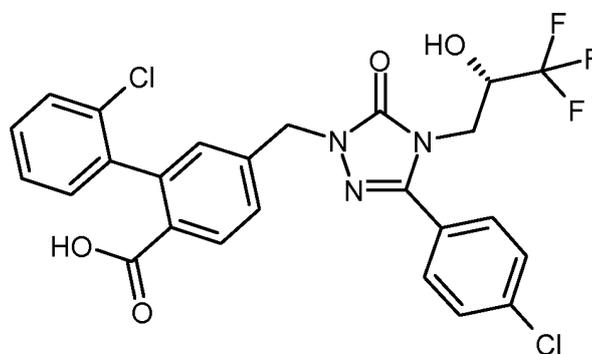
Ácido 5-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-2'-(trifluorometil)bifenil-2-carboxílico



- 5 Se disolvieron 215 mg (0,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 139 en 3 ml de THF y 3 ml de metanol y se añadieron 0,36 ml de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Para el tratamiento, se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo en cada caso. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo una vez más con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se
- 10 secó a alto vacío. Esto dio 222 mg (cuant.) del compuesto diana.
 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,29$ min; EM [IENpos]: $m/z = 586$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 5,02-5,16 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 7,19 (s a, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,59-7,67 (m, 3H), 7,69-7,77 (m, 3H), 7,96 (d, 1H), 12,59 (s a, 1H).

15 Ejemplo 142

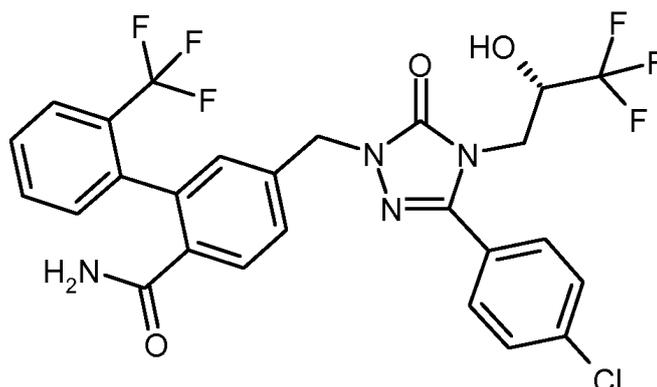
Ácido 2'-cloro-5-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)bifenil-2-carboxílico



- 20 De manera análoga a la preparación del Ejemplo 141, se hicieron reaccionar 218 mg (0,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 140 con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. Esto dio 220 mg (cuant.) del compuesto diana.
 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,26$ min; EM [IENpos]: $m/z = 552$ y 554 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,24-4,35 (m, 1H), 5,05-5,16 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 12,64 (s a, 1H).

25 Ejemplo 143

5-({3-(4-Clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-2'-(trifluorometil)bifenil-2-carboxamida



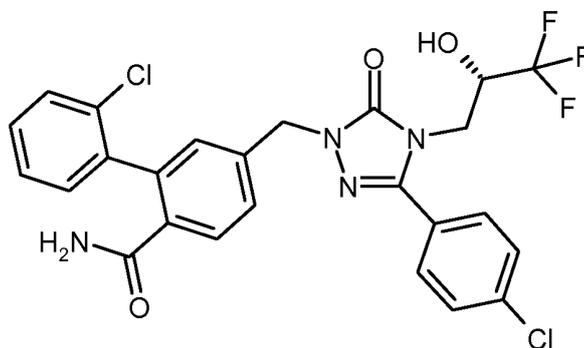
Se cargaron inicialmente 208 mg (0,36 mmol) del compuesto del Ejemplo 141 en 5 ml de DMF y se añadieron 62 mg (0,46 mmol) de HOBT y 88 mg (0,46 mmol) de EDC. Después de 10 min de agitación a TA, se añadió 1,0 ml (16 mmol) de una solución de amoníaco (al 33 % en agua) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. A vacío, después la solución de reacción se liberó del exceso de amoníaco, se añadieron aproximadamente 3 ml de agua y se extrajo tres veces con 5 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 85 mg (39 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,29$ min; EM [IENpos]: $m/z = 585$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,98-5,12 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,50-7,65 (m, 6H), 7,67-7,76 (m, 3H).

Ejemplo 144

2'-Cloro-5-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)bifenil-2-carboxamida



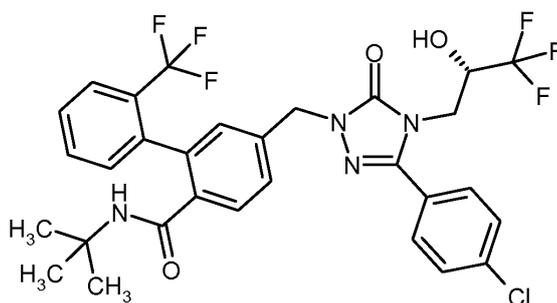
De manera análoga a la preparación del Ejemplo 143, se hicieron reaccionar 210 mg (0,38 mmol) del compuesto del Ejemplo 142 con una solución de amoníaco. Esto dio 122 mg (54 % del teórico) del compuesto diana.

CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,06$ min; EM [IENpos]: $m/z = 551$ y 553 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,24-4,35 (m, 1H), 5,01-5,12 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,74 (d, 2H).

Ejemplo 145

N-tert-Butil-5-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-2'-(trifluorometil)bifenil-2-carboxamida

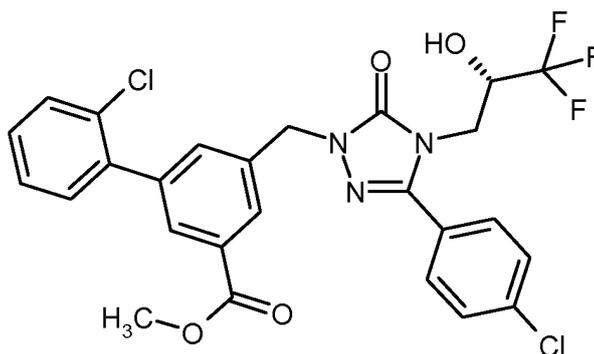


Se cargaron inicialmente 30 mg (0,05 mmol) del compuesto del Ejemplo 141 en 0,75 ml de DMF y se añadieron 9 mg (0,074 mmol) de HOBT y 13 mg (0,07 mmol) de EDC. Después de 10 min de agitación a TA, se añadieron 6 μ l (0,06 mmol) de 2-metilpropano-2-amina y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después, se añadieron 50 μ l de ácido clorhídrico 1 N y directamente la mezcla se purificó cromatográficamente [Procedimiento 19]. Esto dio 8,2 mg

- 5 (24 % del teórico) del compuesto diana.
 CL/EM [Procedimiento 2]: $T_r = 2,70$ min; EM [IENpos]: $m/z = 641$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,08$ (s, 9H), 3,84 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,24-4,35 (m, 1H), 4,99-5,11 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,54-7,67 (m, 4H), 7,71 (d, 2H), 7,78 (d, 1H).

Ejemplo 146

- 10 2'-Cloro-5-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)bifenil-3-carboxilato de metilo

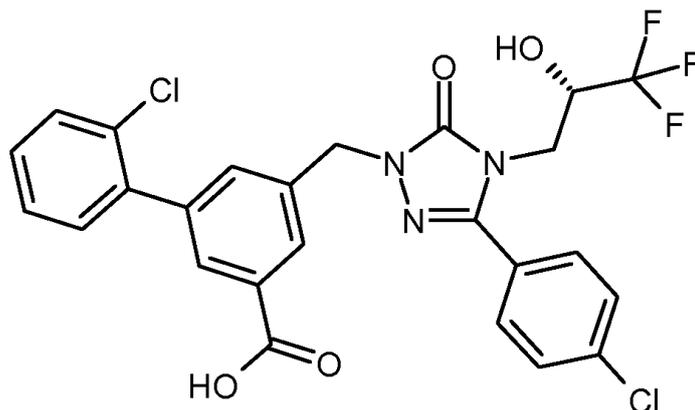


De manera análoga a la preparación del Ejemplo 139, se hicieron reaccionar 248 mg (0,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A con 274 mg (0,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 112A. Esto dio 271 mg (59 % del teórico) del compuesto diana.

- 15 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,48$ min; EM [IENpos]: $m/z = 566$ y 568 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84$ (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,01 (dd, 1H), 4,23-4,33 (m, 1H), 5,10-5,21 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,68-7,76 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).

Ejemplo 147

- 20 Ácido 2'-cloro-5-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)bifenil-3-carboxílico

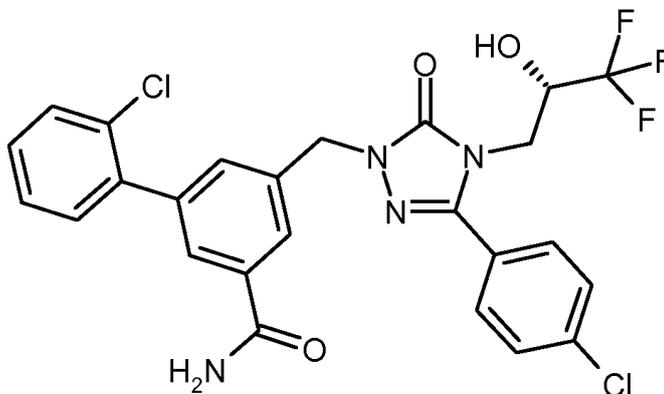


De manera análoga a la preparación del Ejemplo 141, se hicieron reaccionar 244 mg (0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 146 con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. Esto dio 242 mg (100 % del teórico) del compuesto diana.

- 25 CL/EM [Procedimiento 3]: $T_r = 1,33$ min; EM [IENpos]: $m/z = 552$ y 554 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,29-4,35 (m, 1H), 5,04-5,14 (m, 2H), 7,36-7,48 (m, 5H), 7,57 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,87 (s a, 1H).

Ejemplo 148

2'-Cloro-5-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)bifenil-3-carboxamida



- 5 De manera análoga a la preparación del Ejemplo 143, se hicieron reaccionar 55 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 147 con una solución de amoníaco. Esto dio 25 mg (43 % del teórico) del compuesto diana.
 CL/EM [Procedimiento 4]: $T_r = 1,12$ min; EM [IENpos]: $m/z = 551$ y 553 ($M+H^+$)
 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,83$ (dd, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 5,05-5,16 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,41-7,49 (m, 4H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,74 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,06 (s, 1H).

10 **B. Evaluación de la actividad farmacológica**

La acción farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

Abreviaturas:

EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
DMEM	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
FCS	suero fetal de ternera
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
SmGM	Medio de cultivo de células de músculo liso
Tris-HCl	clorhidrato de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol

B-1. Ensayo *in vitro* celular para determinar la actividad del receptor de vasopresina

- 15 La identificación de agonistas y antagonistas de los receptores de vasopresina V1a y V2 de seres humanos y ratas y también la cuantificación de la actividad de los compuestos de la invención tiene lugar usando líneas celulares recombinantes. Estas células derivan originalmente de una célula epitelial de ovario de hámster (ovario de hámster chino, CHO K1, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, Estados Unidos de América). Las líneas celulares de ensayo expresan de forma constitutiva una forma modificada de la fotoproteína sensible a calcio aequorina que, después de su reconstitución con el cofactor coelenterazina, emite luz cuando hay aumentos en las concentraciones de calcio libre [Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, *Nature* **358**, 325-327 (1992)].
 20 Adicionalmente, las células se transfectan de forma estable con los receptores humanos o de rata V1a o V2. En el caso de los receptores V2 acoplados a Gs, las células se transfectan de forma estable con un gen adicional, que codifica la proteína promiscua $G_{\alpha 16}$ [Amatruda TT, Steele DA, Slepak VZ, Simon MI, *Proceedings in the National Academy of Science USA* **88**, 5587-5591 (1991)], independientemente o como un gen de fusión. Las células de ensayo del receptor de vasopresina resultantes reaccionan a la estimulación de los receptores de vasopresina expresados de forma recombinante por liberación intracelular de iones calcio, que puede cuantificarse por la luminiscencia resultante de la aequorina usando un luminómetro adecuado [Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* **17**, 235-237 (1996)].

30 **Procedimiento de ensayo:**

El día antes del ensayo, las células se siembran en medio de cultivo (DMEM, FCS al 10 %, glutamina 2 mM, HEPES 10 mM) en placas de microtitulación de 384 pocillos y se mantienen en un incubador celular (humedad al 96 %, CO_2 al 5 % v/v, 37 °C). El día del ensayo, el medio de cultivo se reemplaza por una solución Tyrode (NaCl 140 nM, KCl 5

5 mM, MgCl₂ 1 nM, CaCl₂ 2 mM, glucosa 20 mM, HEPES 20 mM), que contiene adicionalmente el cofactor coelenterazina (50 μM), y la placa de microtitulación después se incuba durante 3-4 horas adicionales. Las sustancias de ensayo en diversas concentraciones se colocan durante 10 a 20 minutos en los pocillos de la placa de microtitulación antes de añadir el agonista [Arg⁹]-vasopresina, y la señal de luz resultante se mide inmediatamente en el luminómetro. Los valores de CI₅₀ se calculan usando el programa informático GraphPad PRISM (Versión 3.02).

La siguiente tabla enumera valores representativos de CI₅₀ para los compuestos de la invención en la línea celular transfectada con el receptor V1a o V2 humano:

Tabla

Ejemplo N°.	CI ₅₀ hV1a [μM]	CI ₅₀ hV2 [μM]
9	0,060	0,023
17	0,12	0,032
20	0,046	0,15
26	0,023	0,028
32	0,0086	0,0020
42	0,0040	0,011
49	0,019	0,0015
50	0,034	0,0014
54	0,0068	0,0085
60	0,050	0,012
68	0,012	0,0083
71	0,0042	0,013
74	0,26	0,040
76	0,017	0,023
78	0,029	0,023
83	0,23	0,067
84	9,2	1,1
85	9,3	1,7
87	0,26	0,012
90	0,088	0,40
93	0,089	0,10
96	0,12	0,0084
101	0,027	0,0044
110	0,0065	0,0033
111	0,031	0,0077
112	0,82	0,11
117	0,039	0,045
122	0,57	0,027

(Continuación)

Ejemplo N°.	CI ₅₀ hV1a [µM]	CI ₅₀ hV2 [µM]
132	1,7	0,0046
135	0,49	0,0058

B-2. Ensayo *in vitro* celular para detectar la acción de antagonistas del receptor V1a de vasopresina sobre la regulación de genes pro-fibróticos

- 5 La línea celular H9C2 descrita como tipo cardiomiocito (American Type Culture Collection ATCC N° CRL-1446), aislada de un tejido cardíaco de rata, expresa de forma endógena el receptor V1A de vasopresina AVPR1A con elevado número de copias, mientras que la expresión de AVPR2 no puede detectarse. Para ensayos celulares para la inhibición de la regulación dependiente del receptor AVPR1A de la expresión génica por antagonistas del receptor, el procedimiento es el siguiente:
- 10 Se siembran células H9C2 en placas de microtitulación de 12 pocillos para cultivo celular, a una densidad celular de 100.000 células/pocillo, en 1,0 ml de medio Opti-MEM (Invitrogen Corp., Carlsbad CA, USA, N° Cat. 11058-021) con FCS al 2 % y solución al 1 % de penicilina/estreptomina (Invitrogen, N° Cat. 10378-016), y se mantienen en un incubador celular (humedad del 96 %, dióxido de carbono al 5 % v/v, 37 °C). Después de 24 horas, se cargan series de tres pocillos (triplicado) con solución de vehículo (control negativo), solución de vasopresina (acetato de [Arg⁸]-vasopresina, Sigma, N° Cat. V9879) o sustancias de ensayo (disueltas en vehículo: agua con etanol al 20 % en volumen) y solución de vasopresina. En el cultivo celular, la concentración final de vasopresina es 0,05 µM. La solución de sustancia de ensayo se añade al cultivo celular en pequeños volúmenes, y así no se excede una concentración final del 0,1 % de etanol en el ensayo celular. Después de un tiempo de incubación de 6 horas, el sobrenadante de cultivo se retira por extracción con succión, las células adherentes se lisan en 250 µl de tampón RLT (Qiagen, Ratingen, N° Cat. 79216), y se aísla el ARN de este lisado usando el kit RNeasy (Qiagen, N° Cat. 74104). Esto es seguido por digestión con DNAsa (Invitrogen, N° Cat. 18068-015), síntesis de ADNc (Promega, ImProm-II Reverse Transcription System, N° Cat. A3800) y RTPCR (pPCR MasterMix RT-QP2X-03-075 de Eurogentec, Seraing, Bélgica). Todos los procedimientos tienen lugar de acuerdo con los protocolos de trabajo de los fabricantes de los reactivos de ensayo. Las series de cebadores para la RTPCR se seleccionan basándose en las secuencias génicas de ARNm (NCBI Genbank Entrez Nucleotide Data Base) usando el programa Primer3Plus con sondas 6-FAM marcadas con TAMRA. La RTPCR para determinar la expresión relativa de ARNm en las células de los diversos lotes de ensayo se realiza usando el detector de secuencia Applied Biosystems ABI Prism 7700 en formato de placa de microtitulación de 96 pocillos o 384 pocillos de acuerdo con las instrucciones de funcionamiento del instrumento. La expresión génica relativa se representa por el valor Ct delta-delta [Applied Biosystems, User Bulletin N° 2 ABI Prism 7700 SDS 11 de diciembre de 1997 (actualizado el 10/2001)] con referencia a el nivel de expresión del gen de la proteína ribosómica L-32 (N° de acceso a Genbank NM_013226) y el valor Ct umbral de Ct=35.

B-3. Ensayo *in vivo* para detectar el efecto cardiovascular: medición de la presión sanguínea en ratas anestesiadas (modelo de "estimulación" con vasopresina)

- 35 En ratas Sprague-Dawley macho (250-350 g de peso corporal) anestesiadas con inyección de quetamina/xilacina/pentobarbital, se introducen tubos de polietileno (PE-50; Intramedic®), que están precargados con solución de cloruro sódico isotónico que contiene heparina (500 UI/ml), en la vena yugular y la vena femoral y después se fijan. Mediante un acceso venoso, con la ayuda de una jeringa, se inyecta Arg-vasopresina; las sustancias de ensayo se administran mediante el segundo acceso venoso. Para la determinación de la presión sanguínea sistólica, se fija un catéter de presión (Millar SPR-320 2F) en la arteria carótida. El catéter arterial se conecta a un transductor de presión que alimenta sus señales a un ordenador de registro equipado con un software de registro adecuado. En un experimento típico, al animal experimental se le administran 3-4 inyecciones en embolada sucesivas a intervalos de 10-15 minutos con una cantidad definida de Arg-vasopresina (30 ng/kg) en solución de cloruro sódico isotónica y, cuando la presión sanguínea ha alcanzado de nuevo los niveles iniciales, la sustancia en ensayo se administra en forma de bolo, con posterior infusión en curso, en un disolvente adecuado. Después de esto, a intervalos definidos (10-15 min), se administra de nuevo la misma cantidad de Arg-vasopresina que al inicio. Basándose en los valores de presión sanguínea, se hace una determinación del grado al que la sustancia de ensayo contrarresta el efecto hipertensivo de la Arg-vasopresina. Los animales de control reciben solamente disolvente en lugar de la sustancia de ensayo.
- 50 Después de la administración intravenosa, los compuestos de la invención, en comparación con los controles de disolvente, provocan una inhibición en el aumento de la presión sanguínea causada por Arg-vasopresina.

B-4. Ensayo *in vivo* para detectar el efecto cardiovascular: investigaciones de diuresis en ratas conscientes en jaulas de metabolismo

Se mantienen ratas Wistar (220-450 g de peso corporal) con libre acceso al pienso (Altromin) y agua potable. Durante el experimento, los animales se mantienen con libre acceso al agua potable durante 4 a 8 horas individualmente en jaulas de metabolismo adecuadas para ratas de esta clase de peso (Tecniplast Deutschland GmbH, D-82383 Hohenpeißenberg). Al inicio del experimento, se administra a los animales la sustancia en ensayo en un volumen de 1 a 3 ml/kg de peso corporal de un disolvente adecuado mediante sonda en el estómago. Los animales de control reciben solamente disolvente. Los controles y los ensayos de sustancias se realizan en paralelo en el mismo día. Los grupos de control y los grupos con dosis de sustancia constan cada uno de 4 a 8 animales. Durante el experimento, se recoge continuamente la orina excretada por los animales en un receptor en la base de la jaula. Se determina el volumen de orina por unidad de tiempo por separado para cada animal, y se mide la concentración de los iones sodio y potasio excretados en la orina por procedimientos convencionales de fotometría de llama. Para obtener un volumen suficiente de orina, se da a los animales una cantidad definida de agua por sonda al inicio del experimento (normalmente 10 ml por kilogramo de peso corporal). Antes del inicio del experimento y después del final del experimento, se determina el peso corporal de los animales individuales.

Después de administración oral, en comparación con las aplicaciones de control de disolvente, los compuestos de la invención provocan una excreción aumentada de orina, que está basada esencialmente en una excreción aumentada de agua (aquaresis).

B-5. Ensayo *in vivo* para detectar el efecto cardiovascular: investigaciones hemodinámicas en perros anestesiados

Se anestesian perros mongrel macho o hembra (Mongrels, Marshall BioResources, Estados Unidos de América) con un peso entre 20 y 30 kg con pentobarbital (30 mg/kg iv, Narcoren®, Merial, Alemania) para las intervenciones quirúrgicas y los términos de investigación hemodinámico y funcional. El cloruro de alcuronio (Alloferin®, ICN Pharmaceuticals, Alemania, 3 mg/animal iv) sirve adicionalmente como relajante muscular. Los perros se intuban y ventilan con una mezcla de oxígeno/aire ambiental (40/60 %), aproximadamente 5-6 L/min). La ventilación tiene lugar usando un ventilador de Draeger (Sulla 808) y se controla usando un analizador de dióxido de carbono (Engström). La anestesia se mantiene por infusión continua de pentobarbital (50 µg/kg/min); se usa fentanilo como analgésico (10 µg/kg/h). Una alternativa al pentobarbital es usar isoflurano (1-2 % por volumen).

En intervenciones preparatorias, los perros se equipan con un marcapasos cardiaco. En el momento de 21 días antes del primer ensayo de fármaco (es decir, inicio del experimento), se implanta un marcapasos cardiaco de Biotronik (Logos®) en un bolsillo subcutáneo de piel y se contacta con el corazón mediante un electrodo del marcapasos que se hace avanzar a través de la vena yugular externa, con iluminación, en el ventrículo derecho.

Al mismo tiempo que se implanta el marcapasos, a través del avance retrógrado de fórceps de biopsia 7F (Cordis) mediante una vaina introductora (Avanti+®; Cordis) en la arteria femoral, y después del paso atraumático a través de la válvula aórtica, se define la lesión de la válvula mitral, con control mediante eco cardiografía e iluminación. Después de ello todos los accesos se retiran y se despierta al perro espontáneamente de la anestesia. Después de 7 días más (es decir, 14 días antes del primer ensayo de fármaco), se activa el marcapasos descrito anteriormente y se estimula al corazón a una frecuencia de 220 pulsaciones por minuto.

Los experimentos de ensayo de fármaco reales tienen lugar 14 y 28 días después del inicio de la estimulación del marcapasos, usando la siguiente instrumentación:

- Introducción de un catéter en la vejiga para el alivio de la vejiga y para medir el flujo de orina
- Unión de cables ECG a las extremidades para medir el ECG
- Introducción de un tubo Fluidmedic PE-300 cargado con solución de cloruro sódico en la arteria femoral. Este tubo se conecta a un sensor de presión (Braun Melsungen, Melsungen, Alemania) para medir la presión sanguínea sistémica
- Introducción de un catéter Millar Tip (tipo 350 PC, Millar Instruments, Houston, Estados Unidos de América) a través de la aurícula izquierda o a través de un acceso fijado en la arteria carótida, para medir la hemodinámica cardiaca
- Introducción de un catéter Swan-Ganz (CCOmbo 7.5F, Edwards, Irvine, Estados Unidos de América) mediante la vena yugular en la arteria pulmonar, para medir el rendimiento cardiaco, la saturación de oxígeno, las presiones arteriales pulmonares y la presión venosa central
- Ubicación de un catéter venoso en la vena cefálica, para infundir pentobarbital, para el reemplazo de líquidos y para el muestreo de sangre (determinación de los niveles plasmáticos de sustancia u otros valores sanguíneos clínicos)

- Ubicación de un catéter venoso en la vena safena, para infundir fentanilo y para la administración de sustancia
- Infusión de vasopresina (Sigma) en dosificación creciente, hasta una dosis de 4 mU/kg/min. Las sustancias farmacológicas se ensayan después con esta dosificación.

5 Las señales primarias se amplifican si es necesario (Gould amplifier, Gould Instruments Systems, Valley View, Estados Unidos de América o Edwards-Vigilance-Monitor, Edwards, Irvine, Estados Unidos de América) y posteriormente se suministran al sistema Ponemah (DataSciences Inc, Minneapolis, Estados Unidos de América) para evaluarlos. Las señales se registran continuamente durante el periodo experimental, y se procesan adicionalmente de forma digital mediante dicho software, y se promedian durante 30 segundos.

C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en preparaciones farmacéuticas de los siguientes modos:

Comprimido:

Composición:

15 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Producción:

20 La mezcla de compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución con una concentración del 5 % (m/m) de la PVP en agua. Los gránulos se secan y después se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime en una prensa de comprimidos convencional (véase anteriormente para el formato del comprimido). Una fuerza de compresión orientativa para la compresión es de 15 kN.

Suspensión que puede administrarse por vía oral:

25 Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de FMC, Pennsylvania, EEUU) y 99 g de agua.

10 ml de suspensión oral corresponden a una única dosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

Producción:

30 El Rhodigel se suspende en etanol, y se añade el compuesto de acuerdo con la invención a la suspensión. El agua se añade con agitación. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 h hasta que se completa el hinchamiento del Rhodigel.

Solución que puede administrarse por vía oral:

Composición:

35 500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de solución oral corresponden a una única dosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

Producción:

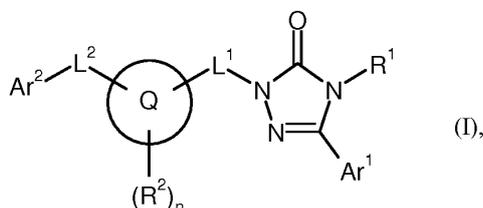
40 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta que el compuesto de acuerdo con la invención se ha disuelto completamente.

Solución i.v.:

45 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente tolerado (por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza por filtración y se usa para cargar recipientes de inyección estériles y libres de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



en la que

5 R^1 representa alquilo-(C₁-C₆) que puede estar de mono a trisustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie de flúor, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, metoxi, etoxi, cicloalquilo-(C₃-C₆) y fenilo,

en donde cicloalquilo-(C₃-C₆) puede estar sustituido hasta dos veces con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie de flúor, metilo, trifluorometilo, etilo e hidroxilo

y

10 en donde fenilo puede estar sustituido hasta dos veces con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie de flúor, cloro, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y aminocarbonilo,

o representa alqueno-(C₂-C₆)

o

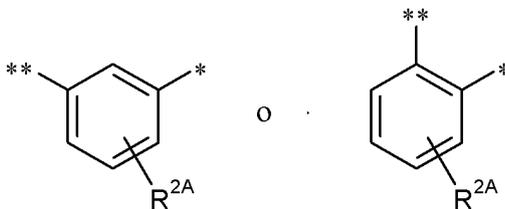
15 representa cicloalquilo-(C₃-C₆) que puede estar mono o disustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie de flúor, metilo, trifluorometilo, etilo e hidroxilo,

Ar^1 representa fenilo o tienilo, cada uno de los cuales puede estar mono o disustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie de flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, etilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi y etoxi,

20 L^1 representa el grupo -CH₂- o -SO₂-,

Q representa un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene hasta tres heteroátomos en el anillo de la serie de N, O y/o S o un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene hasta dos átomos de nitrógeno en el anillo o

representa un anillo fenilo eventualmente sustituido de fórmula



25 en la que

* señala el sitio de unión con el grupo L^1

y ** señala el sitio de unión con el grupo L^2 ,

y R^{2A} significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, carbamoiloximetilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo o *terc*-butilaminocarbonilo,

30 R^2 representa un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₆), fenilo, alcoxi-(C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-(C₁-C₄), aminocarbonilo y mono-alquilamino-carbonilo-(C₁-C₄),

en donde el sustituyente alquilo-(C₁-C₄) por su parte puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi-(C₁-C₄), carbamoiloxi, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-(C₁-C₄) o aminocarbonilo o hasta tres veces con flúor

y

en donde el sustituyente fenilo por su parte puede estar sustituido con flúor, cloro, metilo o trifluorometilo,

n representa los números 0 o 1,

L^2 representa un enlace o representa un grupo de la fórmula $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$ en la que

40 R^{3A} significa hidrógeno o metilo, R^{3B} significa hidrógeno, alquilo-(C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-(C₁-C₄) o aminocarbonilo,

en donde alquilo-(C₁-C₄) puede estar sustituido con hidroxilo o carbamoiloxi,

y

p significa los números 1 o 2,

5 en donde en el caso de que el grupo -CR^{3A}R^{3B}- aparezca dos veces, los significados individuales de R^{3A} y R^{3B} pueden ser en cada caso iguales o diferentes,

y

Ar² representa fenilo que puede estar mono o disustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie de flúor, cloro, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo-(C₁-C₄), metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y etoxi,

10 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹ representa alquilo-(C₁-C₄) que puede estar mono o disustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie de flúor, trifluorometilo, oxo, hidroxilo y fenilo,

15 en donde fenilo por su parte puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie de flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo,

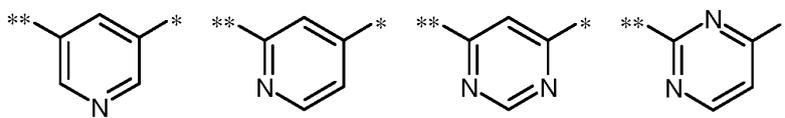
o

representa alilo o ciclopropilo,

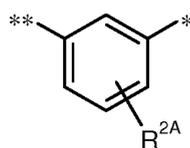
Ar¹ representa fenilo o tienilo, cada uno de los cuales está sustituido con un radical seleccionado de la serie de flúor y cloro,

20 L¹ representa el grupo -CH₂-,

Q representa un anillo piridilo, pirimidinilo o fenilo opcionalmente sustituido de la fórmula

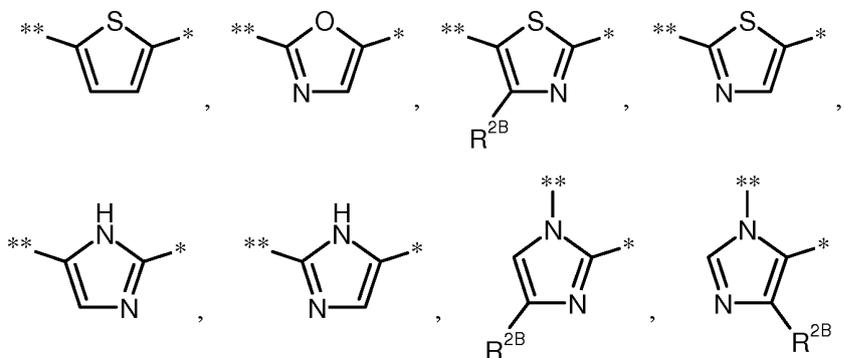


o

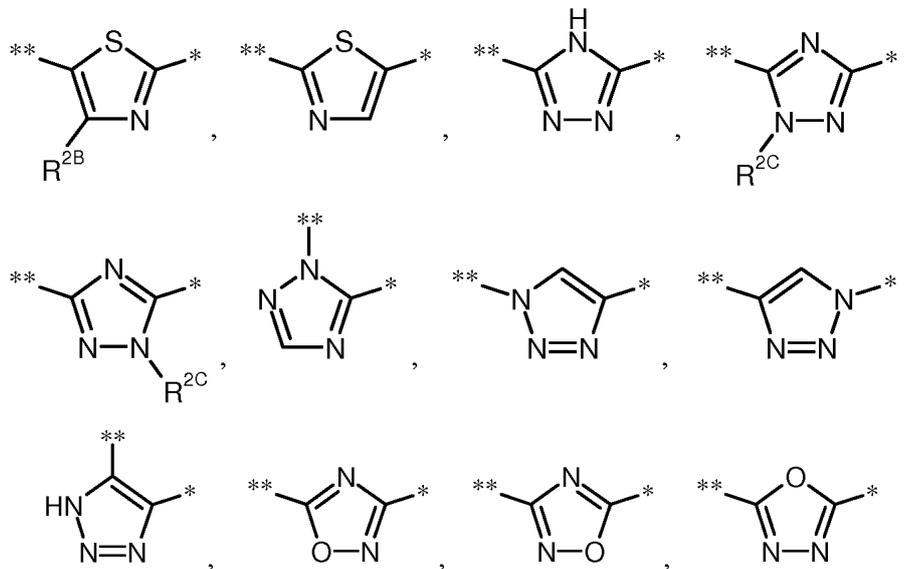


25 o

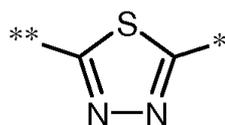
representa un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido de la fórmula



representa un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido de la fórmula



5 o



en las que

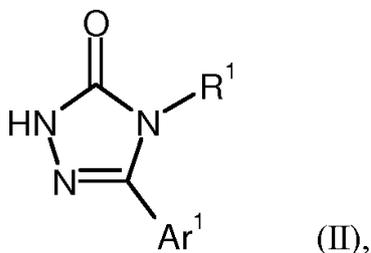
- 10 * señala el sitio de unión con el grupo L^1 y
 ** señala el sitio de unión con el grupo L^2 ,
 R^{2B} significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo y
 R^{2C} significa hidrógeno o metilo que puede estar sustituido con hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo o aminocarbonilo,
 L^2 representa un enlace o el grupo $-CH_2-$

y

- 15 Ar^2 representa fenilo que está mono o disustituido con radicales iguales o diferentes seleccionados de la serie de flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

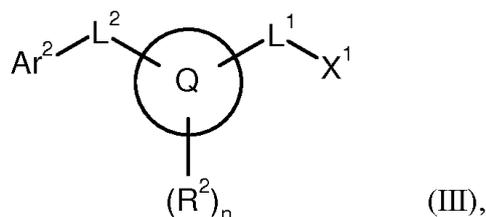
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I) como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** un derivado de 5-aryl-1,2,4-triazolona de la fórmula (II)



20

en la que Ar^1 y R^1 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3 se hace reaccionar en presencia de una base [A] con un compuesto de la fórmula (III)

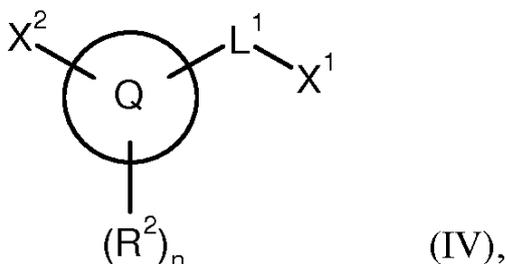


en la que Ar², L¹, L², Q, R² y n tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3 y

5 X¹ representa un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato,

para dar un compuesto de la fórmula (I) o

[B] en una alternativa, en el caso de que L² en la fórmula (I) represente un enlace y el grupo Ar² esté unido a un átomo de carbono del anillo Q con un compuesto de la fórmula (IV)



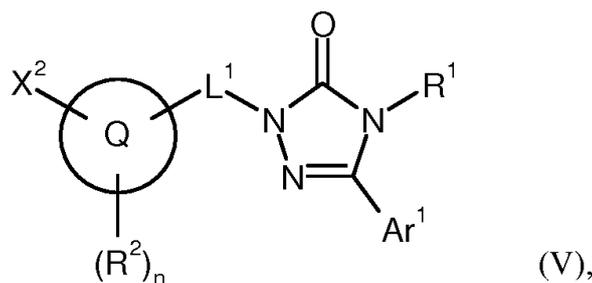
10 en la que L¹, Q, R² y n tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3,

X¹ representa un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato

y

15 X² representa un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, mesilato o triflato, que está unido a un átomo de carbono del anillo Q,

para dar un producto intermedio de la fórmula (V)



en la que Ar¹, L¹, Q, R¹, R², X² y n tienen los significados indicados anteriormente, y después éste se acopla en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado a un compuesto de la fórmula (VI)

20 Ar²-M (VI)

en la que Ar² tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 3 y

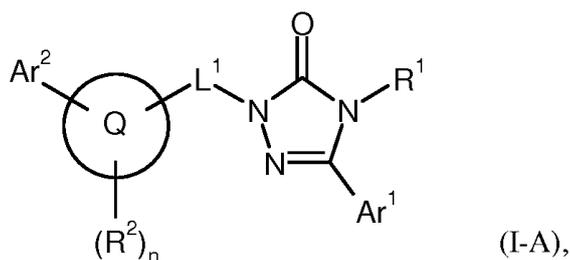
M representa un grupo de la fórmula -B(OR⁴)₂, -MgHal, -ZnHal o -Sn(R⁵)₃, en las que

25 Hal significa halógeno, en particular cloro, bromo o yodo,

R⁴ significa hidrógeno o alquilo-(C₁-C₄) o ambos radicales R⁴ están unidos entre sí y forman juntos un puente -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂- o -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-

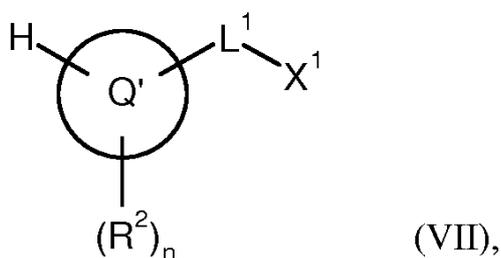
y R⁵ significa alquilo-(C₁-C₄),

para dar un compuesto de la fórmula (I-A)



en la que Ar¹, Ar², L¹, Q, R¹, R² y n tienen los significados indicados anteriormente,

o
 5 [C] en una alternativa, en el caso de que L² en la fórmula (I) represente el grupo $-(CR^{3A}R^{3B})_{p-}$, como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 3, y esté unido a un átomo de nitrógeno del anillo Q, con un compuesto de la fórmula (VII)

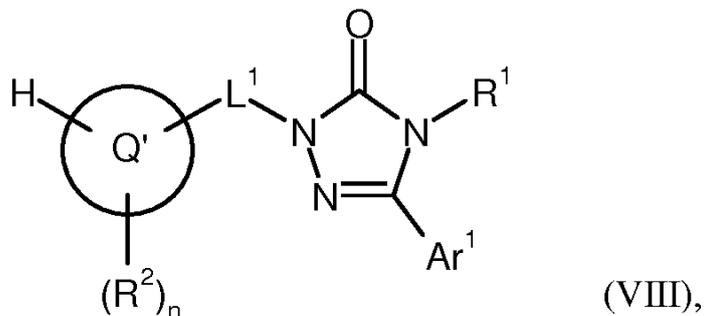


en la que L¹, R² y n tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3

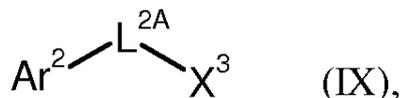
10 Q' representa un anillo heteroarilo de 5 miembros, como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 3 en Q, que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo trivalente unido al átomo de hidrógeno indicado,

y

X¹ representa un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato, para dar un producto intermedio de la fórmula (VIII)



15 en la que Ar¹, L¹, Q', R¹, R² y n tienen los significados indicados anteriormente, y después éste se N-alquila en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (IX)

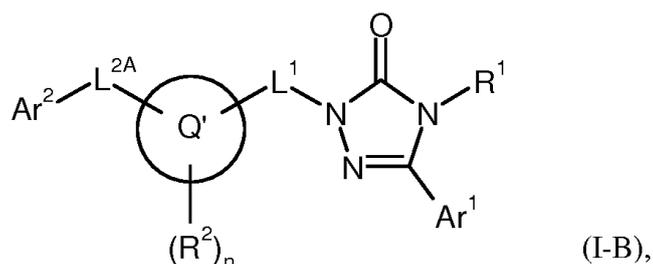


en la que Ar² tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 3,

L^{2A} representa el grupo $-(CR^{3A}R^{3B})_{p-}$, como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 3,

20 y

X³ representa un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato, para dar un compuesto de la fórmula (I-B)



en la que Ar^1 , Ar^2 , L^1 , L^{2A} , Q' , R^1 , R^2 y n tienen los significados indicados anteriormente,

- 5 y los compuestos así obtenidos de las fórmulas (I), (I-A) o (I-B) se separan dado el caso en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se convierten con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.
5. Compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
6. Compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).
- 10 7. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados.
- 15 8. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo compuesto por diuréticos, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, bloqueantes del receptor beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, nitratos orgánicos, donantes de NO y sustancias activas inotrópicamente positivas.
- 20 9. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca aguda y crónica, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y del síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).