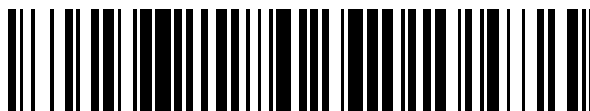


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 309**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/10** (2006.01)  
**C07D 403/10** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2017 PCT/US2017/034613**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.11.2017 WO17205709**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2017 E 17728029 (4)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3464262**

54 Título: **Triazolonas y tetrazolonas como inhibidores de ROCK**

30 Prioridad:

**27.05.2016 US 201662342441 P**

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

**01.09.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MURUGESAN, NATESAN;  
GLUNZ, PETER W.;  
BODAS, MANDAR SHRIKRISHNA;  
YADAV, NAVNATH DNYANOBA y  
ALLA, VENU**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 781 309 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

Triazolonas y tetrazolonas como inhibidores de ROCK

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de triazolona y tetrazolona, y a composiciones que los contienen, que son útiles, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados a actividad aberrante de la Rho cinasa.

10

**Antecedentes de la invención**

La Rho-cinasa (ROCK) es un miembro de la familia de proteínas cinasas de serina-treonina. ROCK existe en dos isoformas, ROCK1 y ROCK2 (Ishizaki, T. *et al.*, *EMBO J.*, 15:1885-1893 (1996)). ROCK se ha identificado como una molécula efectora de RhoA, una pequeña proteína de unión a GTP (proteína G) que juega un papel clave en múltiples vías de señalización celular. ROCK y RhoA se expresan de forma ubicua a través de los tejidos. La vía de señalización RhoA/ROCK está implicada en un número de funciones celulares, tales como la organización ACTIN®, la adhesión celular, la migración celular y la citocinesis (Riento, K. *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4:446-456 (2003)). También está directamente implicada en la regulación de la contracción del músculo liso (Somlyo, A. P., *Nature*, 389:908-911 (1997)). Tras la activación de su receptor, RhoA se activa y, a su vez, activa a ROCK. La ROCK activada fosforila la subunidad de unión a miosina de la fosfatasa de cadena ligera de miosina, que inhibe la actividad de la fosfatasa y da lugar a la contracción. La contracción del músculo liso en la vasculatura aumenta la presión sanguínea, dando lugar a hipertensión.

15

20

25

Hay evidencia considerable en la bibliografía de que la ruta de señalización Rho A/ROCK juega un papel importante en la transducción de señales iniciada por varios factores vasoactivos, por ejemplo, angiotensina II (Yamakawa, T. *et al.*, *Hypertension*, 35:313-318 (2000)), urotensina II (Sauzeau, V. *et al.*, *Circ. Res.*, 88:1102-1104 (2001)), endotelina-1 (Tangkijvanich, P. *et al.*, *Hepatology*, 33:74-80 (2001)), serotonina (Shimokawa, H., *Jpn. Circ. J.*, 64:1-12 (2000)), norepinefrina (Martínez, M.C. *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 279:H1228-H1238 (2000)) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Kishi, H. *et al.*, *J. Biochem.*, 128:719-722 (2000)). Muchos de estos factores están implicados en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.

30

35

Estudios adicionales en la bibliografía, algunos usando los inhibidores conocidos de ROCK fasudilo (Asano, T. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241:1033-1040 (1987)) o Y-27632 (Uehata, M. *et al.*, *Nature*, 389:990-994 (1997)) ilustran además la conexión entre ROCK y la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, se ha mostrado que la expresión y la actividad de ROCK son elevadas en ratas espontáneamente hipertensas, sugiriendo una conexión para el desarrollo de hipertensión en estos animales (Mukai, Y. *et al.*, *FASEB J.*, 15:1062-1064 (2001)). El inhibidor de ROCK Y-27632 (Uehata, M. *et al.*, *Nature*, *ibid.*) se mostró que reducía significativamente la presión sanguínea en tres modelos de hipertensión de ratas, incluyendo el de rata hipertensa de forma espontánea, los modelos de rata hipertensa renal y de rata hipertensa por sal de acetato de desoxicortisona, aunque teniendo solamente un efecto menor en la presión sanguínea en las ratas control. Esto refuerza la conexión entre ROCK e hipertensión.

40

45

Otros estudios sugieren una conexión entre ROCK y la aterosclerosis. Por ejemplo, la transferencia de genes de una forma negativa dominante de ROCK suprimió la formación neointima después de una lesión por globo en arterias femorales porcinas (Eto, Y. *et al.*, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 278:H1744-H1750 (2000)). En un modelo similar, el inhibidor de ROCK Y-27632 también inhibió la formación neointima en ratas (Sawada, N. *et al.*, *Circulation*, 101:2030-2033 (2000)). En un modelo porcino de estenosis coronaria inducida por IL-1 beta, se mostró que el tratamiento a largo plazo con el inhibidor de ROCK fasudilo redujo progresivamente la estenosis coronaria, así como promovió una regresión de la remodelización constrictiva coronaria (Shimokawa, H. *et al.*, *Cardiovasc. Res.*, 51:169-177 (2001)).

50

55

Las investigaciones adicionales sugieren que un inhibidor de ROCK sería útil en el tratamiento de otras enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en un modelo de ictus de rata, se mostró que el fasudilo redujo tanto el tamaño del infarto como el déficit neurológico (Toshima, Y., *Stroke*, 31:2245-2250 (2000)). El inhibidor de ROCK Y-27632 demostró mejorar la hipertrofia ventricular, la fibrosis y la función en un modelo de insuficiencia cardíaca congestiva de ratas sensibles a la sal Dahl (Kobayashi, N. *et al.*, *Cardiovasc. Res.*, 55:757-767 (2002)).

60

Otros estudios animales o clínicos han implicado a ROCK en enfermedades adicionales incluyendo vasoespasmo coronario (Shimokawa, H. *et al.*, *Cardiovasc. Res.*, 43:1029-1039 (1999)), vasoespasmo cerebral (Sato, M. *et al.*, *Circ. Res.*, 87:195-200 (2000)), lesión por isquemia/reperfusión (Yada, T. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45:599-607 (2005)), hipertensión pulmonar (Fukumoto, Y. *et al.*, *Heart*, 91:391-392 (2005)), angina (Shimokawa, H. *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 39:319-327 (2002)), enfermedad renal (Satoh, S. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 455:169-174 (2002)) y disfunción eréctil (González-Cadavid, N. F. *et al.*, *Endocrine*, 23:167-176 (2004)).

65

En otro estudio, se ha demostrado que la inhibición de la ruta de señalización de RhoA/ROCK permite la formación de múltiples lamelipodios competidores que interrumpen la migración de los monocitos (Worthylake, R. A. *et al.*, *J.*

*Biol. Chem.*, 278:13578-13584 (2003)). También se ha informado que los inhibidores de molécula pequeña de Rho cinasa son capaces de inhibir la quimiotaxis mediada por MCP-1 *in vitro* (Iijima, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 15:1022-1033 (2007)). Debido a la dependencia de la migración de células inmunes tras la ruta de señalización de RhoA/ROCK uno podría anticipar que la inhibición de Rho cinasa debería proporcionar también beneficio para enfermedades tales como la artritis reumatoide, la psoriasis y la enfermedad intestinal inflamatoria.

Los estudios anteriores proporcionan evidencia para una conexión entre ROCK y enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, una lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar y angina, así como enfermedad renal y disfunción eréctil. Dado el efecto demostrado de ROCK sobre el músculo liso, los inhibidores de ROCK también pueden ser útiles en otras enfermedades que implican hiperreactividad del músculo liso, incluyendo asma y glaucoma (Shimokawa, H. et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 25:1767-1775 (2005)). Además, la Rho-cinasa se ha indicado como una diana farmacológica para el tratamiento de diversas otras enfermedades, incluyendo inflamación de las vías aéreas e hiperreactividad (Henry, P.J. et al., *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 18:67-74 (2005)), cáncer (Rattan, R. et al., *J. Neurosci. Res.*, 83:243-255 (2006); Lepley, D. et al., *Cancer Res.*, 65:3788-3795 (2005)), enfermedades fibróticas (Jiang, C. et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. et al., *Am. J. Nephrol.*, 34:468-475 (2011)), así como trastornos neurológicos, tales como lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus y dolor neuropático (Mueller, B. K. et al., *Nat. Rev. Drug Disc.*, 4:387-398 (2005); Sun, X. et al., *J. Neuroimmunol.*, 180:126-134 (2006)).

Persiste una necesidad médica no cumplida de nuevos fármacos para tratar la enfermedad cardiovascular. En la actualización de 2012 de las Estadísticas sobre Cardiopatías e Ictus de la Asociación Americana del Corazón (*Circulation*, 125:e2-e220 (2012)), se informó que la enfermedad cardiovascular supuso el 32,8 % de todas las muertes en los Estados Unidos, contando la enfermedad coronaria ~1 de 6 muertes globales en todos los EE.UU. Contribuyendo a estos números, se descubrió que aproximadamente el 33,5 % de la población adulta de los Estados Unidos era hipertensa y se estimó que en 2010 aproximadamente 6,6 millones de adultos en Estados Unidos tendrían insuficiencia cardíaca. Por tanto, a pesar del número de medicaciones disponibles para tratar enfermedades cardiovasculares (CVD, por sus siglas en inglés), incluyendo diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de angiotensina y bloqueantes del canal de calcio, las CVD se mantienen poco controladas o resistentes a la medicación actual en muchos pacientes.

Aunque hay muchos informes de inhibidores de ROCK en investigación (véase, por ejemplo, los documentos US 2008/0275062 A1 y WO 2014/134391), fasudil es el único inhibidor de ROCK comercializado en este momento. En Japón se aprobó una formulación i.v. para el tratamiento de vasoespasmo cerebral. Se mantiene una necesidad de nuevos productos terapéuticos, incluyendo inhibidores de ROCK, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurológicas, enfermedades renales, enfermedades fibróticas, asma bronquial, la disfunción eréctil y el glaucoma.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos derivados de triazolona y tetrazolona que incluyen estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de Rho cinasas.

La presente invención también proporciona procesos y productos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas a actividad anómala de ROCK, en donde dicho trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en un trastorno cardiovascular, un trastorno relacionado con la musculatura lisa, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria, un trastorno neuropático, un trastorno oncológico y un trastorno autoinmune.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

Los ejemplos de tales enfermedades que pueden tratarse incluyen, por ejemplo, hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, una lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar, angina, disfunción eréctil y enfermedad renal.

Las enfermedades que implican hiperreactividad del músculo liso incluyen asma, disfunción eréctil y glaucoma.

Las enfermedades mediadas al menos parcialmente por Rho quinasa incluyen enfermedades fibróticas, oncología,

lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus, dolor neuropático, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino.

En aún otros aspectos, la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos anteriormente mencionados, los procesos para preparar los compuestos e intermedios anteriormente mencionados usados en estos procesos.

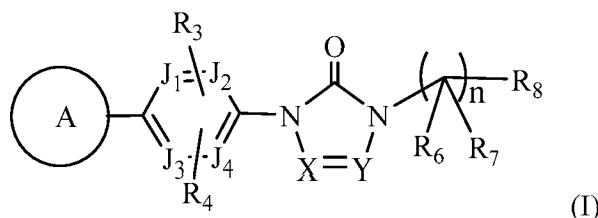
Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente uno o dos agentes distintos.

Estas y otras características de la invención se explicarán de forma expandida conforme continúa la divulgación.

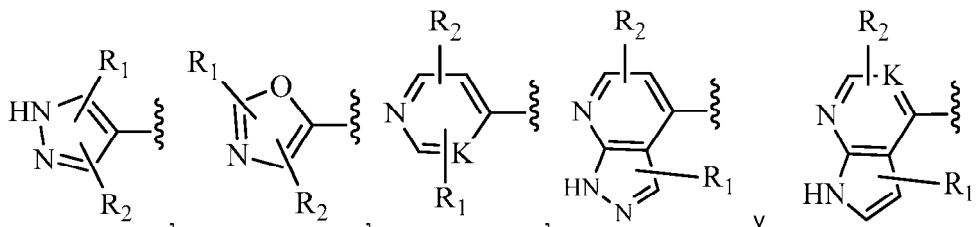
**Descripción detallada de la invención**

**I. COMPUESTOS DE LA INVENCION**

En un aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, compuestos de Fórmula (I):



o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el anillo A se selecciona independientemente entre



J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub>, J<sub>3</sub> y J<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre N, CR<sub>3</sub> y CR<sub>4</sub>; con la condición de que no más de dos de J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub>, J<sub>3</sub> y J<sub>4</sub> sean N;

K, en cada caso, se selecciona independientemente entre N, CR<sub>1</sub> y CR<sub>2</sub>;

X e Y se seleccionan independientemente entre N y CR<sub>5</sub>; con la condición de que X e Y no sean ambos CR<sub>5</sub>;

R<sub>1</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>2</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>; R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

$(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_8$  se selecciona independientemente entre cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5  $\text{R}_9$ ;

5  $\text{R}_9$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alquenido  $\text{C}_{2-4}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-4}$ , nitro,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(\text{=O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(\text{=O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r$ -cicloalquilo,  $-(\text{CHR}_d)_r$ -heterociclilo,  $-(\text{CHR}_d)_r$ -arilo y  $-(\text{CHR}_d)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4  $\text{R}_e$ ;

10  $\text{R}_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquenido  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo  $\text{C}_{3-10}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ; o  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

15  $\text{R}_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquenido  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo  $\text{C}_{3-10}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_c$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquenido  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , carbociclilo  $\text{C}_{3-6}$  y heterociclilo;

$\text{R}_d$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

20  $\text{R}_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_f$ , alquenido  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo  $\text{C}_{4-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -arilo,  $-(\text{CH}_2)_r$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_f$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_f$ ,  $\text{C}(\text{=O})\text{NR}_f\text{R}_f$ ,  $\text{NR}_f\text{C}(\text{=O})\text{R}_d$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_f\text{R}_f$ ,  $\text{NR}_f\text{S}(\text{O})_p\text{R}_d$ ,  $\text{NR}_f\text{C}(\text{=O})\text{OR}_d$ ,  $\text{OC}(\text{=O})\text{NR}_f\text{R}_f$  y  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$ ;

25  $\text{R}_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo  $\text{C}_{1-5}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  y fenilo, o  $\text{R}_f$  y  $\text{R}_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

$n$  se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

$p$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

$r$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

$\text{R}_1$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN,  $\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-\text{Oalquilo}$   $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$  y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ ;

35  $\text{R}_2$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$  y  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ;

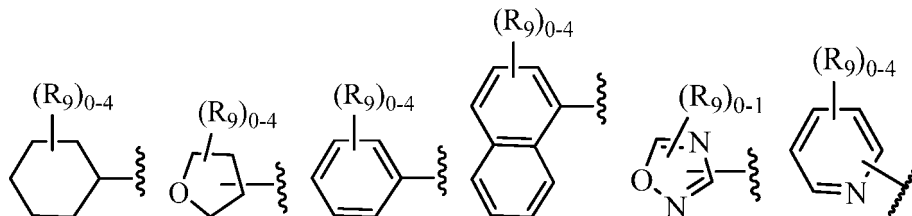
40  $\text{R}_3$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ ;

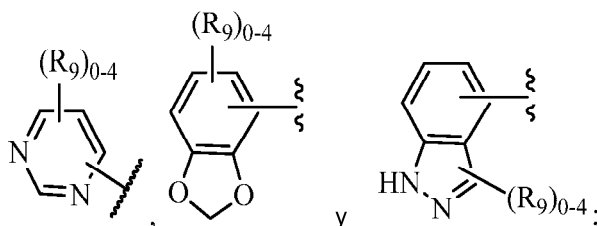
$\text{R}_4$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-4  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ ;

45  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-4  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(\text{=O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{=O})\text{OR}_b$ ,  $(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ ;

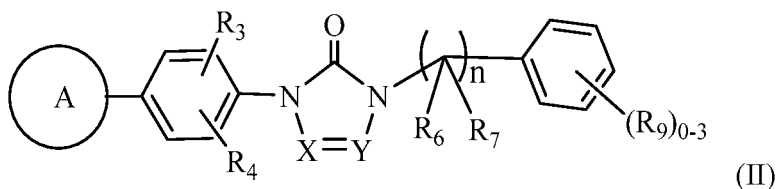
$\text{R}_8$  se selecciona independientemente entre



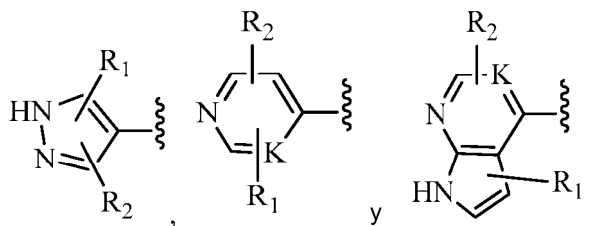


5  $R_9$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , nitro,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo,  $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo,  $-(CHR_d)_r$ -arilo y  $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4  $R_e$ , y otras variables son como se han definido en la Fórmula (I) anteriormente.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II):



15 o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el anillo A se selecciona independientemente entre



20 X e Y se seleccionan independientemente entre N y  $CR_5$ ; con la condición de que X e Y no sean ambos  $CR_5$ ;  
 $R_1$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $NR_aR_a$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ;  
 $R_2$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN,  $NR_aR_a$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ;  
 $R_3$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$  y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;  
 $R_4$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ;  
 $R_5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;  
 $R_6$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;  
 $R_9$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ , nitro,  $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rCN$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo,  $-(CH_2)_r$ -arilo y  $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4  $R_e$ ;  
 $R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;  
 $R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -

heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_c$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , carbociclilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo;

$R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_f$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo  $C_{4-6}$ , F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ ,  $CO_2H$ ,  $-(CH_2)_rOR_f$ ,  $S(O)_pR_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$  y  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ;

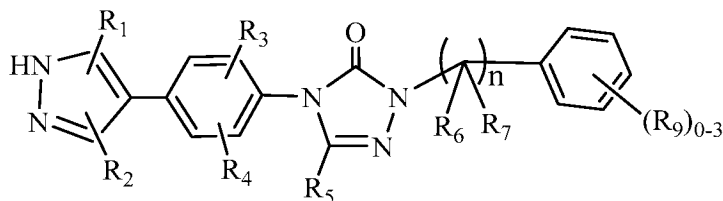
$R_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo  $C_{1-5}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y fenilo, o  $R_f$  y  $R_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ ;

$n$  se selecciona independientemente entre 1 y 2;

$p$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

$r$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III):



(III)

o estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

$R_1$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $NR_aR_a$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ;

$R_2$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ;

$R_3$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$  y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;

$R_4$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ;

$R_5$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ;

$R_6$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-CH_2OR_b$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $NR_aC(=O)R_b$ ,  $-CH_2NR_aR_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$  y heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;

$R_7$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R_9$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rCN$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo,  $-(CH_2)_r$ -arilo y  $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4  $R_e$ ;

$R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_c$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , carbociclilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo;

$R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_f$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo  $C_{4-6}$ , F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ ,  $CO_2H$ ,  $-(CH_2)_rOR_f$ ,  $S(O)_pR_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$  y  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ;

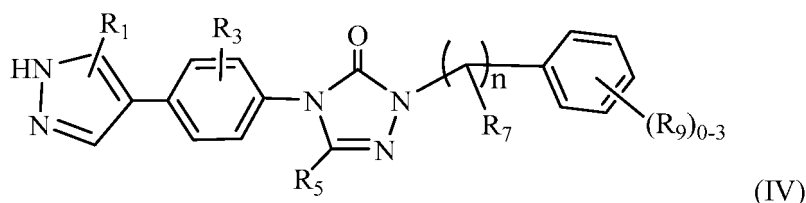
$R_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo  $C_{1-5}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y fenilo, o  $R_f$  y  $R_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ ;

$n$  se selecciona independientemente entre 1 y 2;

$p$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

$r$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV):

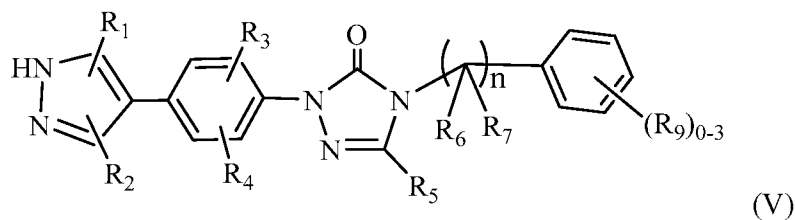


o estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

- 5  $R_1$  se selecciona independientemente entre H y  $CF_3$ ;  
 $R_3$  se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo  $C_{1-4}$ , -Oalquilo  $C_{1-3}$  y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;  
 $R_5$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R_7$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 10  $R_9$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , -OR<sub>b</sub>, CN y heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;  
 $R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;  
 $R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;  
 15  $R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_f$ , F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ , OH y Oalquilo  $C_{1-4}$ ;  
 n se selecciona independientemente entre 1 y 2; y  
 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

20

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (V):



- 25 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde

- $R_1$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $NR_aR_a$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ;  
 $R_2$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ;  
 30  $R_3$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$  y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;  
 $R_4$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ;  
 $R_5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;  
 35  $R_6$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-CH_2OR_b$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $NR_aC(=O)R_b$ ,  $-CH_2NR_aR_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$  y heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;  
 $R_7$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R_9$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rCN$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo,  $-(CH_2)_r$ -arilo y  $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4  $R_e$ ;  
 $R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;  
 $R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;  
 50  $R_c$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , carbociclilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo;  
 $R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_f$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo  $C_{4-6}$ , F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ ,  $-(CH_2)_rOR_f$ ,



$S(O)_pR_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$  y  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ,

$R_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo  $C_{1-5}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y fenilo, o  $R_f$  y  $R_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ ;

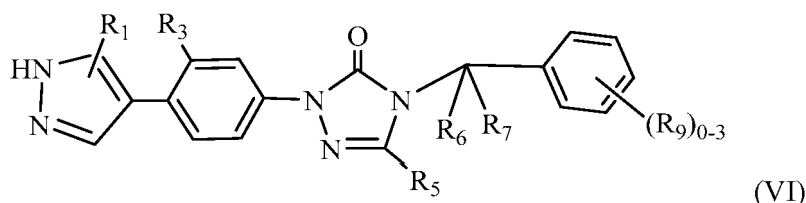
5 n se selecciona independientemente entre 1 y 2;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VI):

10



o estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

15

$R_1$  se selecciona independientemente entre H y  $CF_3$ ;

$R_3$  se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo  $C_{1-4}$ , -Oalquilo  $C_{1-3}$  y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;

$R_5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ;

$R_6$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ;

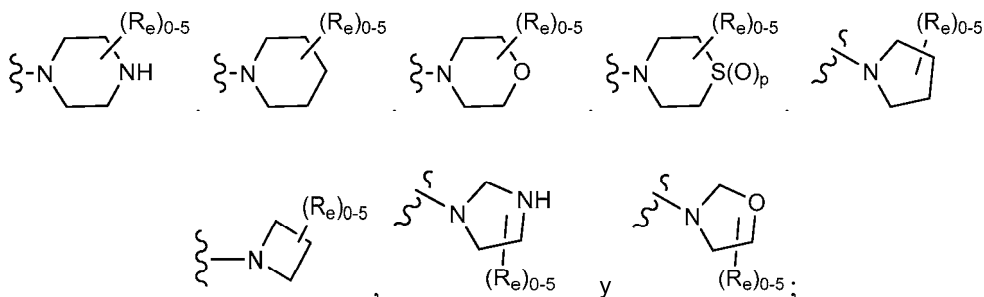
$R_7$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$ ;

20

$R_9$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ,  $-OR_b$ , CN y heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;

$R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ , o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre

25



30

$R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

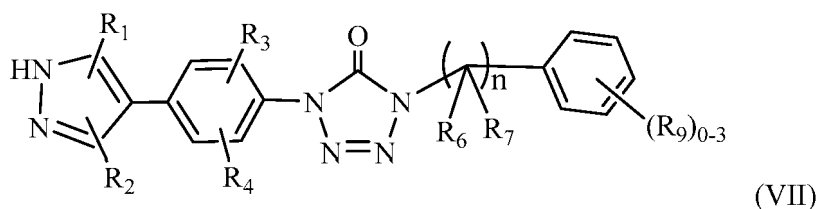
$R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_f$ , F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ ,  $CO_2H$ , OH y Oalquilo  $C_{1-4}$ ; y

35

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VII):

40



o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

45  $R_1$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $NR_aR_a$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ;

$R_2$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub> y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

5 R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -CH<sub>2</sub>OR<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -CH<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub> y heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 R<sub>9</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

15 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

20 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

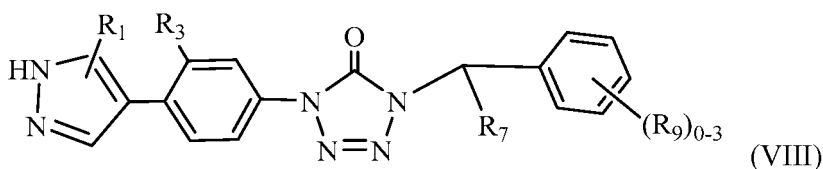
25 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

n se selecciona independientemente entre 1 y 2;

30 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VIII):



35 o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H y CF<sub>3</sub>;

40 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, -Oalquilo C<sub>1-3</sub> y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -CH<sub>2</sub>OR<sub>b</sub>, C(=O)R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

45 R<sub>9</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -OR<sub>b</sub>, CN y heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

50 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

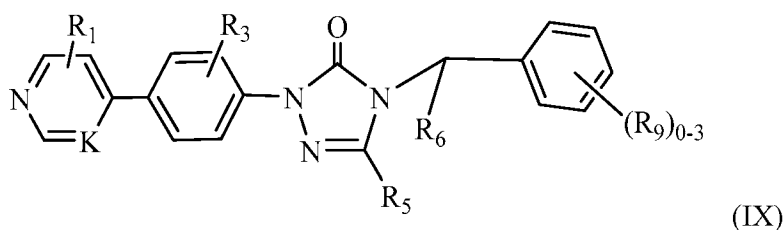
R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, OH y Oalquilo C<sub>1-4</sub>;

y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

55

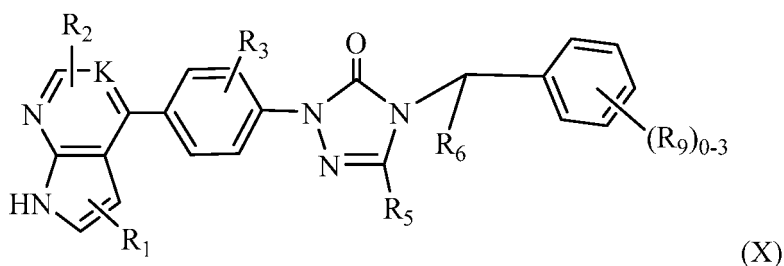
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IX):



o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

- 5 K, en cada caso, se selecciona independientemente entre N y CR<sub>1</sub>;  
 R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -OR<sub>b</sub>;  
 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -  
 10 (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>9</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -  
 OR<sub>b</sub>, CN, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-  
 heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 15 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-  
 cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5  
 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido  
 con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>  
 20 sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-  
 heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>  
 sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;  
 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>,  
 25 alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>,  
 S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;  
 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y  
 fenilo, o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico  
 opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 30 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y  
 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (X):



o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

- 40 K se selecciona independientemente entre N y CR<sub>2</sub>;  
 R<sub>1</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-  
 4 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -OR<sub>b</sub>;  
 45 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>9</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -  
 OR<sub>b</sub>, CN, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-  
 heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

5 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>-carbociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

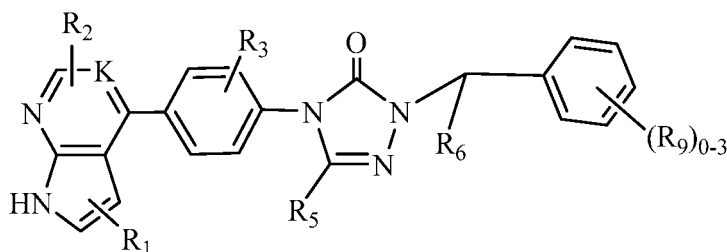
10 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

15 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XI):



o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

25 K se selecciona independientemente entre N y CR<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

30 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -OR<sub>b</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub> y heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

35 R<sub>9</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -OR<sub>b</sub>, CN, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

45 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

50 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier subconjunto de la lista de compuestos ejemplificados en la presente solicitud.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre

- 5 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-bencil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(2,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-bencil-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 10 1-(3-fluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-fenetíl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-bencil-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 15 4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-fluorobencil)-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(2,5-difluorobencil)-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-fenetíl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(2,5-difluorobencil)-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 20 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 25 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-bencil-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(2,5-difluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 30 1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-clorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(3-fluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(2-fluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 35 4-(2-clorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 3-((1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)metil)benzonitrilo;  
 3-((1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)metil)benzonitrilo;  
 4-(3,5-difluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 40 4-(3-(difluorometoxi)bencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(4-fluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(2,6-difluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 3-((1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)metil)benzonitrilo;  
 45 1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(3,5-difluorobencil)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 (difluorometoxi)bencil)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 50 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3,5-dimetoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-[(4-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-fluoro-3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(5-fluoro-2-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 55 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-bencil-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona  
 1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(2,6-difluorobencil)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 60 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-bencil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-bencil-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1-(1-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-bencil-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 65 4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-fluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;



- 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluorobencil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 5 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,5-difluorobencil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3,5-difluorobencil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,6-difluorobencil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-difluorometoxi)bencil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-3-(1-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((dimetilamino)metil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 10 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 15 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3,5-dimetoxibencil)-3-(1-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((dimetilamino)metil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(((2-hidroxietil)amino)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 20 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(piperazin-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(((1-hidroxiopropan-2-il)amino)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 25 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(5-fluoro-2-metoxibencil)-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(4-fluoro-3-metoxibencil)-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-fluoro-3-metoxibencil)-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 30 1-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(2-aminopirimidin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 35 1-(4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(2-aminopirimidin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 Preparación 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluorobencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,5-difluorobencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 40 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-feniletil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-clorobencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-bencil-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-fluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 45 1-(2,5-difluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-fluoro-5-metoxibencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(2-fluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(2,6-difluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 3-((4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)metil)benzocitrilo;  
 50 1-(4-fluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores  $Cl_{50}$  de ROCK  $\leq 10 \mu M$ .

- 55 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores  $Cl_{50}$  de ROCK  $\leq 1 \mu M$ .

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores  $Cl_{50}$  de ROCK  $\leq 0,1 \mu M$ .

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores  $Cl_{50}$  de ROCK  $\leq 0,05 \mu M$ .

60

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores  $Cl_{50}$  de ROCK  $\leq 0,01 \mu M$ .

## II. Otras realizaciones de la invención

- 65 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, y una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para fabricar un compuesto de la presente invención.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un intermedio para producir un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

15 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una afección asociada a actividad anómala de ROCK, en donde dicho trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en un trastorno cardiovascular, un trastorno relacionado con la musculatura lisa, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria, un trastorno neuropático, un trastorno oncológico y un trastorno autoinmune. Tal como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

20 Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión de la patología.

30 Tal como se usa en el presente documento, "profilaxis" es el tratamiento protector de un estado patológico para reducir y/o minimizar el riesgo y/o la reducción en el riesgo de recurrencia de un estado patológico mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. Los pacientes pueden seleccionarse para terapia profiláctica basándose en factores que se sabe que incrementan el riesgo o que sufren un estado patológico clínico en comparación con la población general. Para tratamiento profiláctico, las condiciones para el estado patológico clínico pueden estar o no presentes todavía. El tratamiento "profiláctico" puede dividirse en (a) profilaxis primaria y (b) profilaxis secundaria. La profilaxis primaria se define como el tratamiento para reducir o minimizar el riesgo de un estado patológico en un paciente que no ha presentado todavía un estado patológico clínico, mientras que la profilaxis secundaria se define como minimizar o reducir el riesgo de recurrencia o de una segunda aparición del mismo estado patológico clínico o uno similar.

40 Tal como se usa en el presente documento, "prevención" abarca el tratamiento preventivo de una enfermedad subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigidas a la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basado en factores que se conocen que aumentan el riesgo de padecer un estado clínico de la enfermedad para la población general.

45 La presente invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

50

### III. QUÍMICA

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan tales isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o E y Z) de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma

65



libre como las sales de estos productos finales están dentro del ámbito de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición espacial de sus átomos. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición está desprovista de actividad óptica.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento para indicar una configuración o configuraciones de átomos con respecto a una molécula central y se pretende que se usen como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).

El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible que se superponga sobre su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en que una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales rota un plano de luz polarizada.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C a C<sub>10</sub>" o "alquilo C<sub>1-10</sub>" (o alquileo), pretende incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo).

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquenilo C<sub>2-6</sub>" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquinilo C<sub>2-6</sub>" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alcoxi C<sub>1-6</sub>" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C a C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>", pretende incluir grupos haloalcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero

sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera similar, "haloalquilitio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

5 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. "Cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub>" o "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" pretende incluir grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-

10 metilciclopropilo.  
Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros estable o bicíclico o anillo de hidrocarburo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, aromático o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, 15 ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique otra cosa, son ciclopropilo, 20 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclilo", se pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclilo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos carbocíclico de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o 30 insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Son ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

35 Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>" o "arilo C<sub>6-10</sub>" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique otra cosa, "arilo", "arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>" o "arilo C<sub>6-10</sub>" o "resto aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH<sub>3</sub>, 40 Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en donde uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente 45 sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" pretende indicar un monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros estable o un anillo heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 50 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin 55 sustituir (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, en caso de estar definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno en caso de que el compuesto resultante sea estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el 60 heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

Los anillos con puentes también están incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo con puentes se da cuando 65 uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de

nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puentado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

5 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazolinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizininilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tienofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoílo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende significar un sistema de anillo heterocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo formado por N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos S y O en el heterociclo no sea superior a 1.

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros aromáticos sustituidos y sin sustituir, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>) y los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente.

Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo heteroarilo puede  
 5 contener cero, una, dos o tres sustituyentes. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano.

10 El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

Cuando se usa un anillo punteado dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

15 Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un  
 20 doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o doble enlace sea parte (es decir, dentro) del anillo. Los dobles enlaces del anillo, como se usan en este documento, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C = C, C=N o N=N).

En los casos donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

30 Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 grupos R, después, dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y en cada caso, R se selecciona independientemente entre la definición de R. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

35 Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de  
 40 sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación,  
 45 respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario habituales del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas habituales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.

Pueden sintetizarse sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de las sales adecuadas en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia.

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco dentro del alcance de la descripción. Los profármacos no forman parte de la invención. Diversas formas de profármacos son bien conocidas en la técnica. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véase:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, pág. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); y
- e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir compuestos de fórmula I por sí mismo. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C<sub>1-6</sub>, alquibencilo C<sub>1-6</sub>, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarboniloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zürich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene dos veces la masa del hidrógeno habitual. El deuterio puede representarse por símbolos tales como <sup>2</sup>H o "D". El término "deuterado" en el presente documento, en sí mismo o usado para modificar un compuesto o un grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a átomos de carbono, por un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C.

Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana o para obtener imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden incluir un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)<sub>2</sub>H o S(O)H.

Las abreviaturas, como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kpa, (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat" o "saturado" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida - espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "<sup>1</sup>H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	Metilo
Et	Etilo
Pr	Propilo
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
Bu	Butilo
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc-butilo</i>
Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
AcOH o HOAc	ácido acético
AlCl <sub>3</sub>	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr <sub>3</sub>	tribromuro de boro
BCl <sub>3</sub>	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato
CBz	Carbobenciloxi
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
CH <sub>3</sub> CN o ACN	Acetonitrilo
CDCl <sub>3</sub>	deutero-cloroformo
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido mefa-cloroperbenzoico
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
Cu(OAc) <sub>2</sub>	acetato de cobre (II)
Cy <sub>2</sub> NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(R)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadiene)rodio (I)
Et <sub>3</sub> N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOH	Etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilidene)dicloro(fenilmetileno)(triiciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-etanosulfónico

Hex	Hexano
HOBT o HOBt	1-hidroxibenzotriazol
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato potásico
KOAc	acetato potásico
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	fosfato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	Metanol
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato sódico
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	sulfito sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato sódico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH <sub>3</sub>	Amoníaco
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amonio
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl <sub>3</sub>	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
precatalizador de XPhos de 2ª generación	Cloro(2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II), Aducto de THF
SiO <sub>2</sub>	óxido de sílice
SnCl <sub>2</sub>	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN <sub>2</sub>	trimetilsilildiazometano
T <sub>3</sub> P@	anhídrido de ácido propano fosfónico
TRIS	tris (hidroximetil) aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

#### 5 IV. BIOLOGÍA

##### Ensayos *in vitro*

- 10 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de ROCK puede determinarse en un ensayo de 30 µl que contiene HEPES 20 mM, a pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 20 mM, Brij-35 al 0,015 %, DTT 4 mM, ATP 5 µM y sustrato peptídico 1,5 µM (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH). Los compuestos se disolvieron en DMSO de forma que

la concentración final de DMSO era < 2 % y la reacción se inició con variantes de Rho cinasa. Después de la incubación, la reacción se terminó mediante la adición de EDTA y se separaron los péptidos fosforilados y no fosforilados usando un Lector LABCHIP® 3000 (Caliper Life Sciences). Los controles consistieron en ensayos que no contenían compuesto y los fondos consistieron en ensayos que contenían enzima y sustrato pero tenían EDTA desde el inicio de la reacción para inhibir la actividad cinasa. Los compuestos se analizaron en un formato de respuesta a la dosis y la inhibición de la actividad cinasa se calculó en cada concentración del compuesto. Los datos de inhibición se ajustaron usando un programa de ajuste a curva para determinar la  $CI_{50}$ ; es decir, la concentración de compuesto requerida para inhibir el 50 % de la actividad cinasa.

10 Los ejemplos representativos se probaron en el ensayo de ROCK2 descrito anteriormente y se descubrió que tenían actividad inhibidora de ROCK2. Su actividad inhibidora de ROCK2 (valores de  $CI_{50}$ ) de  $\leq 3 \mu\text{M}$  (3000 nM) se observó y se muestra en la Tabla A a continuación. Los intervalos de valores de  $CI_{50}$  de ROCK2 son los siguientes:  $CI_{50}$  de ROCK2: +++++ (<5 nM) +++ (5-50 nM) ++ (50-250 nM) + (250-2000 nM)

15

Tabla A

Número de ejemplo	$CI_{50}$ de ROCK2
1	++
2	++
3	++
4	+
5	++
6	+++
7	++
8	+
9	++
10	+
11	++
12	++
13	+
14	++
15	+
16	++
17	+++
18	++++
19	++++
20	+++
21	++++
22	++++
23	++++
24	++++
25	+++
26	++++
27	++++
28	+++
29	+++
30	++++
31	+++
32	+++
33	+++
34	++
35	++
36	+++
37	+++
38	++
39	+++
40	+++
41	+
42	+
43	+



(continuación)

Número de ejemplo	Cl <sub>50</sub> de ROCK2
44	+++
45	+++
46	++
47	+++
48	++++
49	+
50	++++
51	+++
52	+
53	+
54	++
55	+++
57	+
58	+++
59	+
60	+
61	++
62	+
63	+
64	+
65	+
66	++
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	++
79	+++
80	++++
81	+++
82	+++
83	++++
84	++
85	++
86	+++
87	+++
88	++++
89	++++
90	++++
91	+++
92	++++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	++
98	+++
99	+++

(continuación)

Número de ejemplo	Cl <sub>50</sub> de ROCK2
100	+++
101	+++
102	++
103	+
104	++
105	+++
106	+++
107	++
108	+++
109	+
110	+
111	+
112	++
113	++
114	+
115	+++
116	+
117	+++
118	+++
119	+++
120	+
121	++++
122	+
123	++
124	+
125	++++
126	+++
127	++
128	+++
129	+++
130	+++
131	+++
132	++
133	+++
134	++++
135	+++
136	++
137	+++
138	++
139	++
140	+++
141	+++
142	+++
143	+++
144	++++
145	+++
146	+++
147	++
148	+++
149	+++
150	+++
151	+++
152	+++
153	+++
155	+++

(continuación)

Número de ejemplo	Cl <sub>50</sub> de ROCK2
156	+++
157	++
158	+++
159	+
160	+
161	++
162	+++
163	++
164	+
165	+++
166	+++
169	++++
170	+++
172	+++
173	++
174	++
175	+++
176	+++
177	++
178	+++
179	++
180	+++
181	++
182	+++
183	++
184	++
185	+
186	+
187	+++

## V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas formas de dosificación bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero  
10 generalmente se administrarán con un vehículo seleccionado dependiendo de la vía de administración escogida y de la práctica farmacéutica convencional.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos otro vehículo farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de  
15 agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores que están dentro del alcance de los  
20 expertos en la materia. Éstas incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el paciente al que ha de administrarse la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup>  
25 Edición (1990).  
30

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, el género, la salud, el estado médico y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o un veterinario pueden determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener la evolución del trastorno.

A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usan para los efectos indicados, variará preferentemente entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y lo más preferentemente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea. Cuando se administra por vía intravenosa o intraarterial, la dosis puede darse continua o intermitente. Además, la formulación puede desarrollarse para la administración intramuscular y subcutánea que aseguren una liberación gradual del ingrediente farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente para todo el régimen de dosificación.

Los compuestos se administran normalmente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en el presente documento como transportadores farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y de forma consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes de fármacos orales pueden combinarse con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, como lactosa, glicerol, agua y similares. Por otro lado, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de transporte de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también a polímeros adecuados como vehículos farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamidafenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95% en peso basado en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y transportadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Para elaborar comprimidos compactados pueden usarse diluyentes similares. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como

productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera o pueden tener cubierta entérica para la desintegración selectiva en el tracto intestinal.

5 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

10 En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, solución acuosa de dextrosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como el bisulfito de sodio, el sulfito de sodio o el ácido ascórbico, bien solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico.

15 Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propilparabeno y clorobutanol.

20 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes. Por lo tanto, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

25 Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo, por ejemplo como un patrón o control de calidad, en ensayos o pruebas que implican la inhibición de ROCK. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica ROCK. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

30 Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo, por ejemplo como un patrón o control de calidad, en ensayos o pruebas que implican la inhibición de ROCK. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica ROCK. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

35 La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Tal como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación se entiende que incluye, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio (como se define previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

40 El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, el almacenaje, el transporte y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, un vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro envase utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

45 El segundo recipiente es uno usado para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Algunos ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente mediante cinta, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente fijado.

50 El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que recita información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información citada normalmente se determinará por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación

(por ejemplo, la oficina federal estadounidense de alimentos y fármacos). Preferentemente, el prospecto enumera específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impresa o aplicada).

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se destinan a ser limitantes de la misma. Los siguientes ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos desvelados en el presente documento.

## VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

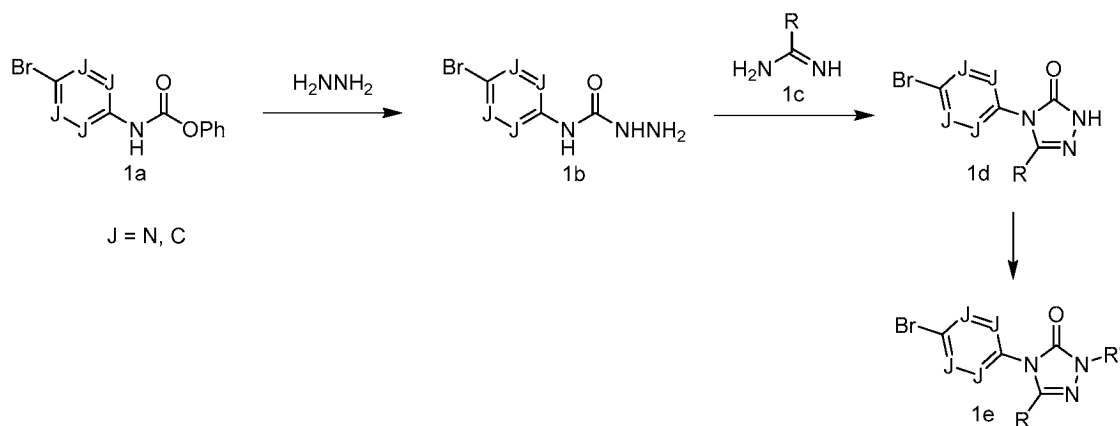
Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por métodos disponibles para los expertos en la técnica de la química orgánica (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). A continuación se describen esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la técnica puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, las diversas etapas en las síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para dar el compuesto o los compuestos deseados.

Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de intermedios y ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. La preparación de ejemplos homocirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homocirales mediante separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos, dando productos enantioméricamente enriquecidos. Éstas incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales a compuestos intermedios racémicos que sirven para controlar la diaestereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la materia de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención.

También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Un informe con autoridad que describe las muchas alternativas al médico capacitado es Greene et al., (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edición, Wiley-Interscience (2006)).

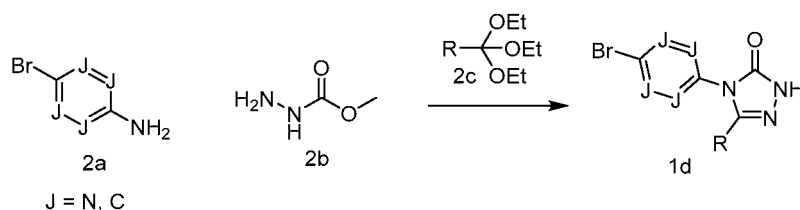
### Esquema 1



El esquema 1 muestra la síntesis del compuesto 1e a partir de fenilcarbamato 1a. El fenilcarbamato 1a está disponible en el mercado o puede prepararse por métodos conocidos. El tratamiento de 1a con hidrazina proporciona la hidrazinacarboxamida 1b. La reacción de 1b con la amidina 1c, ya esté disponible en el mercado o preparada mediante métodos conocidos, proporciona la triazolona 1d. El tratamiento de intermedio 1d con una base, tal como  $K_2CO_3$  o NaH, seguido de la adición de un electrófilo  $R'-X$  proporciona el intermedio 1e. En este punto, los sustituyentes R y  $R'$  pueden adicionalmente funcionalizarse.

Esquema 2

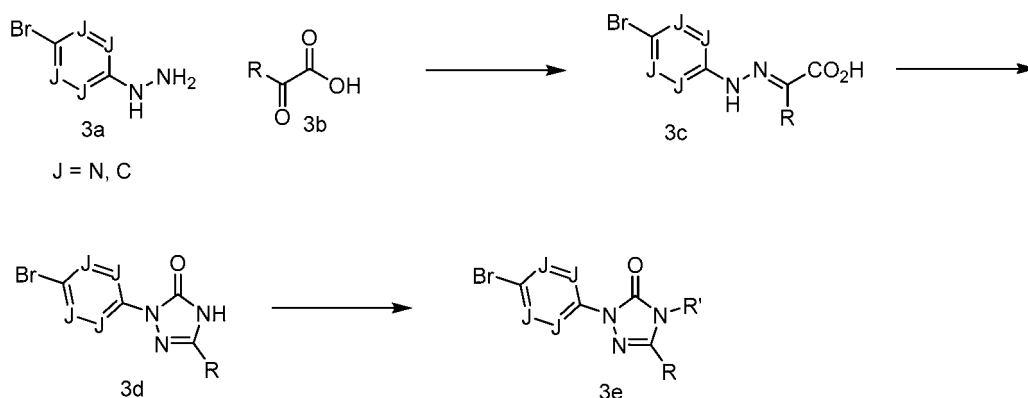
10



El esquema 2 mostró una síntesis alternativa de la triazolona 1d. La triazolona 1d puede prepararse a partir de la reacción de anilina o heteroarilamina 2a, hidrazinacarboxilato de metilo 2b y el trietoxialcano apropiado (2c) en presencia de pTSA.

15

Esquema 3

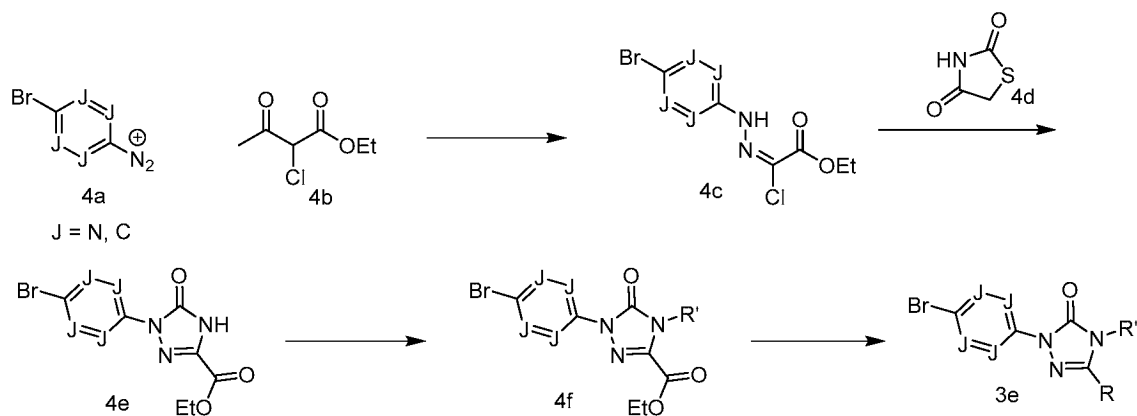


20

El esquema 3 representa la síntesis de triazolona 3e a partir de hidrazina 3a, que está disponible en el mercado o puede prepararse por métodos conocidos. La reacción de 3a con ácido 2-oxoacético 3b en presencia de ácido, tal como HCl acuoso, proporciona el ácido hidrazonoacético 3c. La ciclación del intermedio 3c con difenilfosforilazida proporciona la triazolona 3d. El tratamiento de intermedio 3d con una base, tal como  $K_2CO_3$  o NaH, seguido de la adición de un electrófilo  $R'-X$  proporciona el intermedio 3e. En este punto, los sustituyentes R y  $R'$  pueden adicionalmente funcionalizarse.

25

Esquema 4

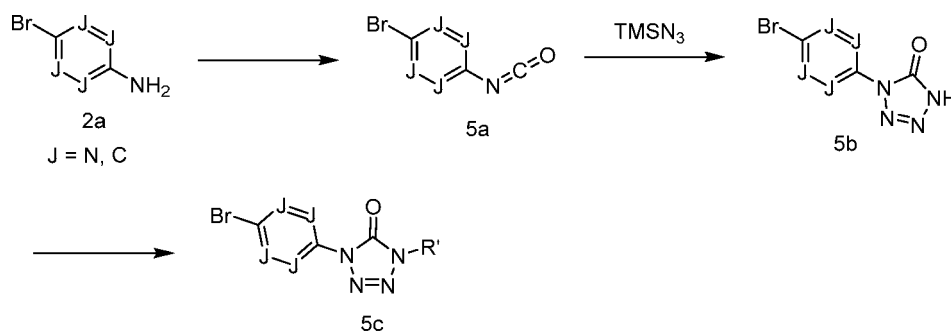


30

El esquema 4 representa una síntesis alternativa de triazolona 3e a partir de sal de arildiazonio 4a y 2-cloro-3-

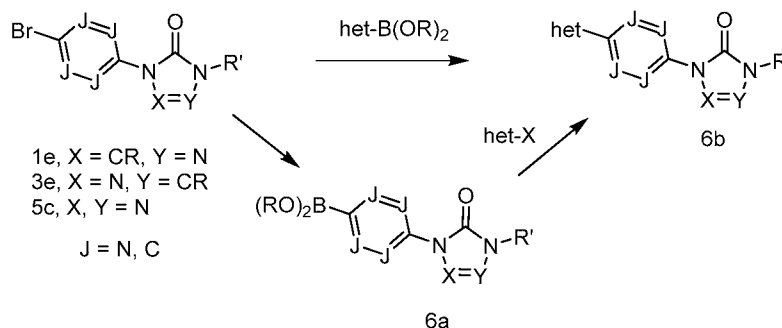
oxobutanoato de etilo 4b. La reacción de 4a y 4b en presencia de acetato de sodio proporciona hidrazona 4c. El tratamiento de 4c con tiazolidin-2,4-diona en presencia de una base como KOH proporciona triazolona 4e. El tratamiento de intermedio 4e con una base, tal como  $K_2CO_3$  o NaH, seguido de la adición de un electrófilo  $R'-X$  proporciona el intermedio 4f. En este punto, el grupo éster puede funcionalizarse al compuesto 3e de múltiples maneras, pero sin limitarse a lo siguiente. Por ejemplo, 4f puede reducirse al alcohol, hidrólisis al ácido (con elaboración adicional opcional tal como formación de amida), reacción con un reactivo de Grignard para proporcionar el alcohol terciario, o reducción al aldehído seguido de aminación reductora para proporcionar la amina. Además, en este punto, los sustituyentes R y R' pueden adicionalmente funcionalizarse.

## 10 Esquema 5



El esquema 5 muestra la síntesis de tetrazolona 5c a partir de anilina o heteroarilamina 2a. Este material de partida está disponible comercialmente o se prepara a través de métodos conocidos. La reacción de 2a con trifosgeno o fosgeno en presencia de una base, tal como TEA o DIEA proporciona el isocianato 5a. El tratamiento de 5a con azidotrimetilsilano y cloruro de trimetilsililo proporciona la tetrazolona 5b. El tratamiento de intermedio 5b con una base, tal como  $K_2CO_3$  o NaH, seguido de la adición de un electrófilo  $R'-X$  proporciona el intermedio 5c.

## 20 Esquema 6



El esquema 6 muestra la síntesis del compuesto 6b, donde "het" es un grupo heterarilo, a través de dos rutas sintéticas de los compuestos 1e, 3e y 5c. El haluro de arilo o heteroarilo de partida se acopla con un ácido heteroaril borónico o éster de boronato para proporcionar 6b. Esta reacción se lleva a cabo a través del acoplamiento de Suzuki, usando un reactivo, tal como  $Pd(Ph_3)_4$  o un catalizador Xphos de 2ª generación y una base, tal como carbonato sódico o fosfato potásico. Como alternativa, los compuestos 1e, 3e y 5c se convierten en ácido borónico o éster de boronato 6a, usando un reactivo de boro, tales como Bispinacolatodiboron, y un catalizador, tal como  $PdCl_2(dppf)$ . Después, 6a se acopla con un haluro de heteroarilo (het-X) mediante acoplamiento cruzado de Suzuki para proporcionar el compuesto 6b.

La purificación de intermedios y productos finales se realizó a través de cromatografía ya sea de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó usando cartuchos de  $SiO_2$  preenvasados eluyendo con gradientes de hexanos y EtOAc, DCM y MeOH a menos que se indique lo contrario. La HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo usando columnas C18 eluyendo con gradientes del Disolvente A (agua al 90 %, MeOH al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (agua al 10 %, MeOH al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (agua al 90 %, ACN al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (agua al 10 %, ACN al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (agua al 98 %, ACN al 2 %, TFA al 0,05 %) y Disolvente B (ACN al 98 %, agua al 2 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm) (o) Sunfire Prep C18 OBD 5u 30x100 mm, 25 min gradiente de B al 0-100 %. A =  $H_2O/ACN/TFA$  90:10:0,1. B =  $ACN/H_2O/TFA$  90:10:0,1

A menos que se indique otra cosa, el análisis de los productos finales se realizó por HPLC analítica en fase inversa.

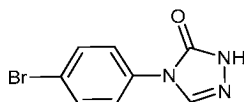


Método A: Ascentis Express C18 (50 x 2,1 mm, 2,7  $\mu$ m), A: ACN al 5 % - H<sub>2</sub>O al 95 % - NH<sub>4</sub>OAC 10 mM; B: ACN al 95 % - H<sub>2</sub>O al 5 % - NH<sub>4</sub>OAC 10 mM; longitud de onda 220 nm; caudal 1,1 ml/min; tiempo de gradiente 0-3 min; B de 0 al 100 %, T = 50 °C

5 Método B: Ascentis Express C18 (50 x 2,1 mm, 2,7  $\mu$ m), A: ACN al 5 % - H<sub>2</sub>O al 95 % - TFA al 0,05 %; B: ACN al 95 % - H<sub>2</sub>O al 5 % - TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 1,1 ml/min; tiempo de gradiente 0-3 min; B de 0 al 100 %, T = 50 °C

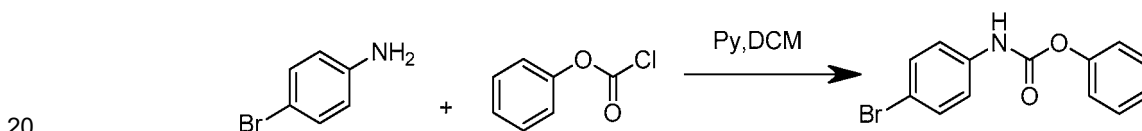
10 Intermedio 1

*4-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(H)-ona*



15 Intermedio 1a

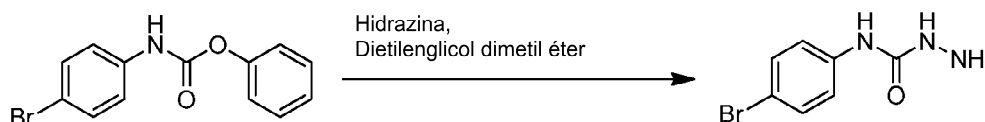
*Preparación de (4-bromofenil)carbonato de fenilo*



A una solución de 4-bromoanilina (200 mg, 1,16 mmol) y piridina (0,094 ml, 1,16 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C, se le añadió cloroformiato de fenilo (218 mg, 1,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar (4-bromofenil)carbonato de fenilo (320 mg, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) m/z: 294,3 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,31 - 7,49 (m, 5H) 7,22 - 7,29 (m, 2H) 7,14 - 7,21 (m, 2H) 6,92 (s a, 1H).

30 Intermedio 1b

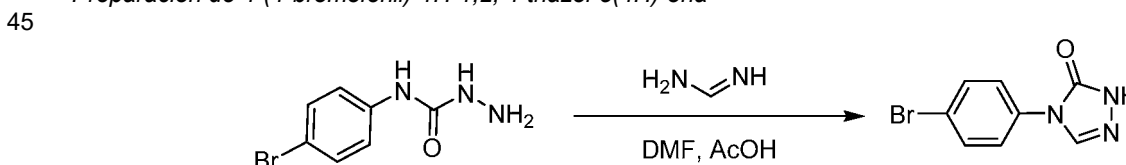
*Preparación de N-(4-bromofenil)hidrazinacarboxamida*



Una solución de (4-bromofenil)carbonato de fenilo (300 mg, 1,027 mmol) e hidrazina (0,035 ml, 1,130 mmol) en dietilenglicol dimetil éter (3 ml) se agitó a ta durante 24 h. la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se lavó con éter (20 ml) para dar N-(4-bromofenil)hidrazinacarboxamida (55 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) m/z: 232,4 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,76 (s, 1H) 7,44 - 7,62 (m, 3H) 7,31 - 7,43 (m, 3H) 4,36 (s a, 2H).

40 Intermedio 1

*Preparación de 4-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*

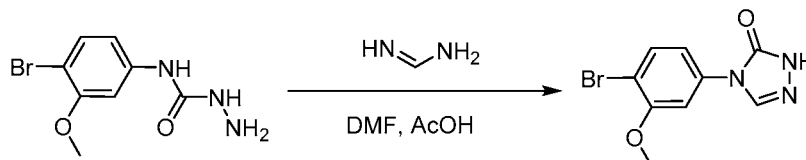


Una mezcla de N-(4-bromofenil)hidrazinacarboxamida (50 mg, 0,217 mmol), acetato de formamidina (67,9 mg, 0,652 mmol) y ácido acético (1 ml) en DMF (2 ml) se agitó durante una noche. La mezcla se concentró para dar un residuo que se diluyó con agua fría (30 ml) y se agitó durante 20 min para dar un precipitado incoloro, que se recogió

por filtración y se secó para dar 4-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (41 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido incoloro. EM (IEN)  $m/z$ : 239,9 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,99 (a, s 1H) 8,41 (s, 1H) 7,70 (s, 4H)

## 5 Intermedio 2

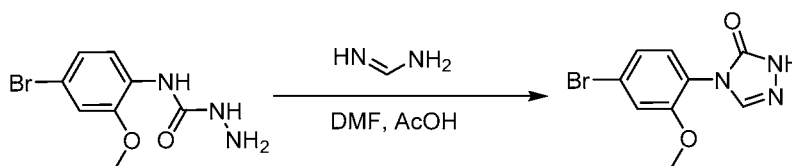
*Preparación de 4-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*



10 Una solución de N-(4-bromo-3-metoxifenil)hidrazinacarboxamida (200 mg, 0,769 mmol), acetato de formamidina (240 mg, 2,307 mmol) y ácido acético (3 ml) en DMF (5 ml) se agitó durante una noche. La mezcla se concentró. El residuo resultante se diluyó con agua fría (30 ml) y se agitó durante 20 min para dar un precipitado de color blanco. El precipitado se recogió y se secó para dar 4-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (180 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido incoloro. EM (IEN)  $m/z$ : 269,9 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,05 (a, s 1H) 8,45 (s, 1H) 7,70-7,68 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H) 7,49-7,48 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H) 7,30-7,27 (m, 1H) 3,90 (s, 3H).

## 20 Intermedio 3

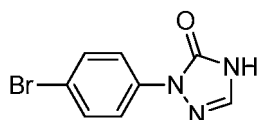
*Preparación de 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*



25 Una solución de N-(4-bromo-2-metoxifenil)hidrazinacarboxamida (200 mg, 0,769 mmol), acetato de formamidina (240 mg, 2,31 mmol) y ácido acético (3 ml) en DMF (5 ml) se agitó durante una noche. La mezcla se concentró. El residuo resultante se diluyó con agua fría (30 ml) y se agitó durante 20 min para dar un precipitado de color blanco. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (190 mg, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido incoloro. EM (IEN)  $m/z$ : 271,9 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,82 (a, s 1H) 7,99 (s, 1H) 7,44-7,43 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H) 7,39-7,37 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H) 7,28-7,26 (m, 1H) 3,86 (s, 3H).

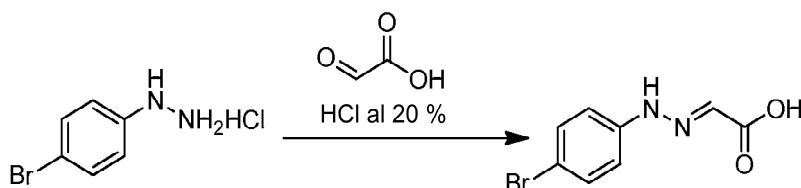
## 35 Intermedio 4

*1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*



## 40 Intermedio 4a

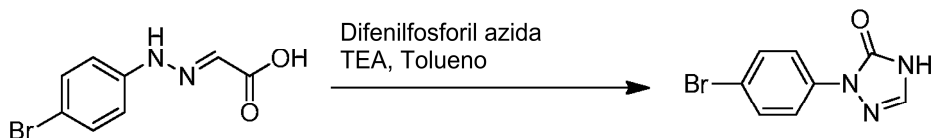
*Preparación de ácido (E)-2-(2-(4-bromofenil)hidrazono)acético*



45 Una solución de clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina (2,0 g, 8,95 mmol) y ácido 2-oxoacético (0,795 g, 10,7 mmol) en HCl al 20 % (30 ml) se agitó a ta durante 3 h. El sólido resultante de color amarillo se recogió por filtración, se

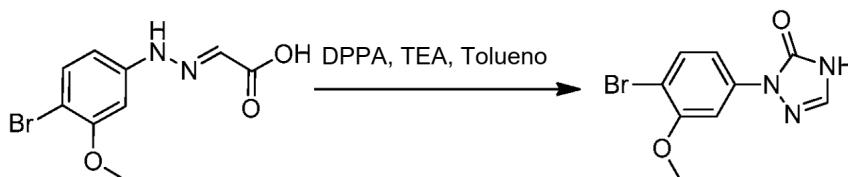
lavó con agua (20 ml) y se secó para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN)  $m/z$ : 244,8 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,255 (s, 1 H) 7,46-7,41 (m, 2 H) 7,14-7,13 (d,  $J=1,2$ , 1H) 7,08-7,04(m, 2H)

## 5 Intermedio 4

*Preparación de 1-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*

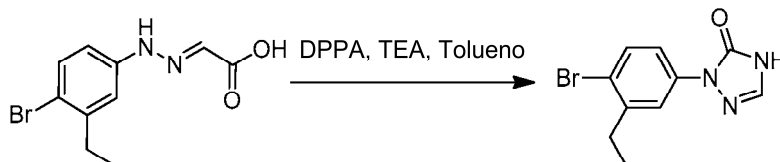
10 Una solución de ácido (E)-2-(2-(4-bromofenil)hidrazono)acético (1,50 g, 6,17 mmol), TEA (2,58 ml, 18,5 mmol) y difenilfosforil azida (1,99 ml, 9,26 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se evaporó. El residuo resultante de color rojizo se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La solución se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El sólido resultante se lavó con hexano (100 ml) y éter (100 ml) para dar 1-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (1,1 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN)  $m/z$ : 241,9 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,05 (s, 1 H) 8,14 (s, 1H) 7,90-7,85 (m, 2 H) 7,65-7,60 (m, 2H).

## 20 Intermedio 5

*Preparación de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*

25 Una solución de ácido (E)-2-(2-(4-bromo-3-metoxifenil)hidrazono)acético (1,20 g, 4,39 mmol), TEA (1,84 ml, 13,2 mmol) y difenilfosforil azida (1,42 ml, 6,59 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se evaporó. El residuo resultante de color rojizo se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La solución se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El sólido resultante se lavó con hexano (100 ml) y éter (100 ml) para dar 0,8 g de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona, que se usó sin purificación adicional. EM (IEN)  $m/z$ : 272,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,08 (a, s 1H) 8,15 (s, 1H) 7,70-7,68 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H) 7,49-7,48 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H) 7,30-7,27 (m, 1H) 3,90 (s, 3H).

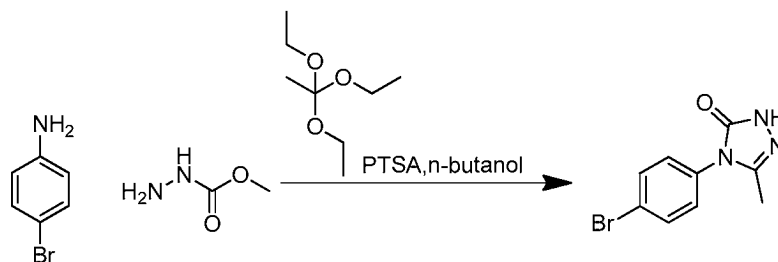
## Intermedio 6

35 *Preparación de 1-(4-bromo-3-etilfenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*

40 Una solución de ácido (E)-2-(2-(4-bromo-3-etilfenil)hidrazono)acético (1,20 g, 4,39 mmol), TEA (1,84 ml, 13,2 mmol) y difenilfosforil azida (1,42 ml, 6,59 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se evaporó. El residuo resultante de color rojizo se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La solución se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El sólido resultante se lavó con hexano (100 ml) y éter (100 ml) para dar 0,8 g de 1-(4-bromo-3-etilfenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona, que se usó sin purificación adicional. EM (IEN)  $m/z$ : 272,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,08 (a, s 1H) 8,15 (s, 1H) 7,70-7,68 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H) 7,49-7,48 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H) 7,30-7,27 (m, 1H) 3,90 (s, 3H).

## Intermedio 7

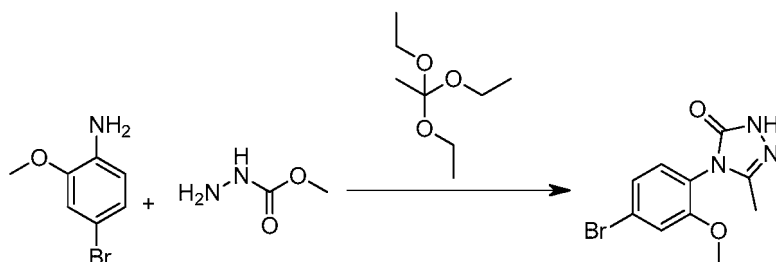
## Preparación de 4-(4-bromofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



- 5 Una solución de 4-bromoanilina (3,0 g, 17,4 mmol), hidrazinacarboxilato de metilo (1,89 g, 20,93 mmol), 1,1,1-trietoxietano (3,39 g, 20,9 mmol) y p-TsOH (0,20 g, 1,05 mmol) en n-butanol (30 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró. El residuo resultante se repartió con acetato de etilo y agua fría. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El sólido resultante de color amarillo se agitó en éter de pet. (50 ml)
- 10 durante 20 min. El producto sólido se recogió por filtración y se secó para dar 4-(4-bromofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (2,5 g, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 256,4 (M+H)<sup>+</sup>

## Intermedio 8

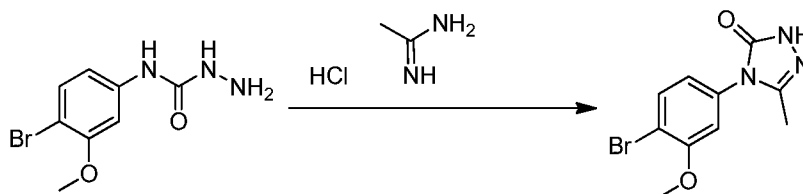
## 15 Preparación de 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



- 20 Una solución de 4-bromo-2-metoxianilina (1,0 g, 4,95 mmol), hidrazinacarboxilato de metilo (0,535 g, 5,94 mmol), 1,1,1-trietoxietano (0,963 g, 5,94 mmol) y p-TsOH (0,10 g, 0,526 mmol) en n-butanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró. El residuo resultante se repartió con acetato de etilo y agua fría. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El sólido resultante de color amarillo se agitó en éter de pet. (50 ml) durante 20 min. El producto sólido se recogió por filtración y se secó para dar 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (250 mg, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 285,9 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,45 (s, 1 H) 7,44 (s, 1H) 7,286-7,282 (d, J=1,6, 2H) 3,82 (s, 3 H) 1,89 (s, 3H).
- 25
- 30

## Intermedio 9

## Preparación de 4-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



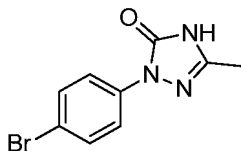
- 35 Una solución de clorhidrato de acetamidina (0,727 g, 7,69 mmol), acetato sódico (0,631 g, 7,69 mmol) en n-butanol (7 ml) se agitó durante 30 min para dar una mezcla heterogénea, que se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se añadió a una solución de N-(4-bromo-3-metoxifenil)hidrazinacarboxamida (1,0 g, 3,84 mmol) en DMF (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. El residuo resultante se repartió con acetato de etilo y agua fría. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El sólido resultante de color amarillo se agitó en éter de pet. (50 ml) durante 20 min. El producto sólido se recogió por filtración y se secó para dar 4-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (600 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 284,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,
- 40

DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,63 (s, 1 H) 7,73-7,70 (d, J=11,2, 1H) 7,20-7,19 (d, J=3,2, 1H) 7,10-7,07 (d, J=11,2, 1H) 6,97-6,93 (m, 1H) 3,87 (s, 3 H) 2,04 (s, 3H).

Intermedio 10

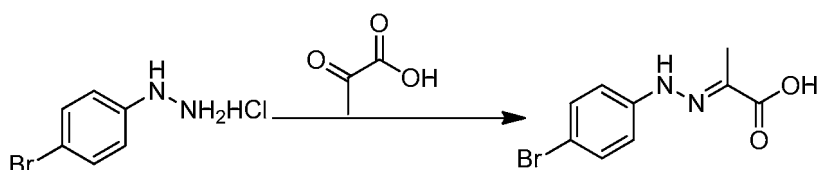
5

1-(4-bromofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



10 Intermedio 10a

Preparación de ácido (E)-2-(2-(4-bromofenil)hidrazono)propanoico



15

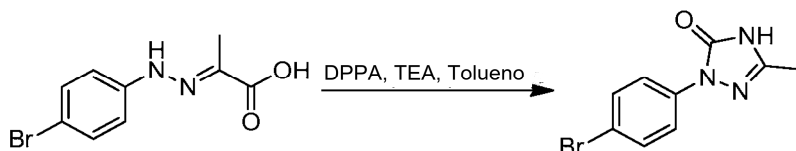
Una solución de clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina (2,0 g, 8,95 mmol), ácido 2-oxopropanoico (0,946 g, 10,7 mmol) en HCl al 20 % (30 ml) se agitó a ta durante 3 h para dar una suspensión de color amarillo. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó para proporcionar ácido (E)-2-(2-(4-bromofenil)hidrazono)propanoico (2,0 g, rendimiento del 84 %). EM (IEN) *m/z*: 256,9 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,04 (a, s. 1H) 9,85 (s, 1H) 7,43-7,39 (m, 2H) 7,32-7,28 (m, 2H) 2,02 (s, 3H).

20

Intermedio 10

Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

25

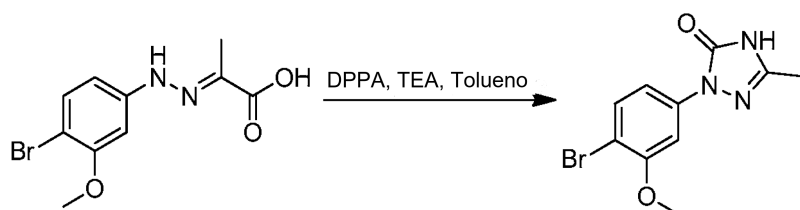


Una solución de ácido (E)-2-(2-(4-bromofenil)hidrazono)propanoico (1,5 g, 5,83 mmol), TEA (2,44 ml, 17,5 mmol), y difenilfosforil azida (1,88 ml, 8,75 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El sólido resultante se lavó con hexano (100 ml) y éter (100 ml) para dar 1-(4-bromofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (1,4 g, rendimiento del 89 %). EM (IEN) *m/z*: 255,9 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,87 (a, s. 1H) 7,86-7,82 (m, 2H) 7,61-7,58 (m, 2H) 2,17 (s, 3H).

30

35 Intermedio 11

Preparación de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



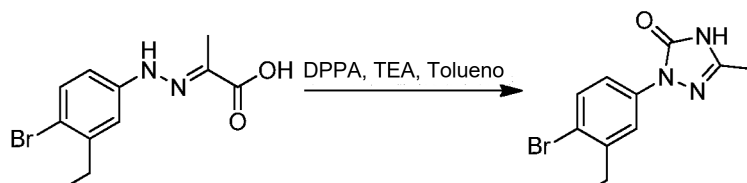
40

Una solución de ácido (E)-2-(2-(4-bromo-3-metoxifenil)hidrazono)propanoico (2,0 g, 6,97 mmol), TEA (2,91 ml, 20,9 mmol), y difenilfosforil azida (2,25 ml, 10,5 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat.

y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El sólido resultante se lavó con hexano (100 ml) y éter (100 ml) para dar 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (1,5 g, rendimiento del 74 %). EM (IEN) m/z: 286,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,92 (a, s, 1H) 7,63-7,58 (m, 2H) 7,48-7,45 (m, 1H) 3,87(s, 3H) 2,18 (s, 3H).

5 Intermedio 12

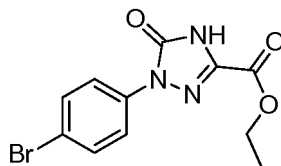
Preparación de 1-(4-bromo-3-etilfenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



10 Una solución de ácido (E)-2-(2-(4-bromo-3-etilfenil)hidrazono)propanoico (3,0 g, 10,5 mmol), TEA (4,40 ml, 31,6 mmol), y difenilfosforil azida (3,39 ml, 15,8 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El sólido resultante se lavó con hexano (100 ml) y éter (100 ml) para dar 1-(4-bromo-3-etilfenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (2,5 g, rendimiento del 76 %). EM (IEN) m/z: 282,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,88 (a, s, 1H) 7,85-7,84 (d, J=2,4 Hz 1H) 7,70-7,67 (m, 1H) 7,61-7,58 (d, J=8,8 Hz, 1H) 2,76-2,68 (c, J=10 Hz, 2H) 2,17 (s, 3H) 1,20-1,18 (t, J=5,2 Hz, 3H).

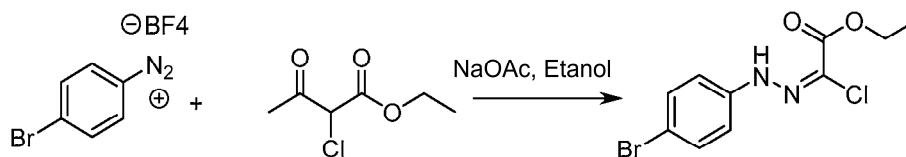
20 Intermedio 13

1-(4-Bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo



25 Intermedio 13a

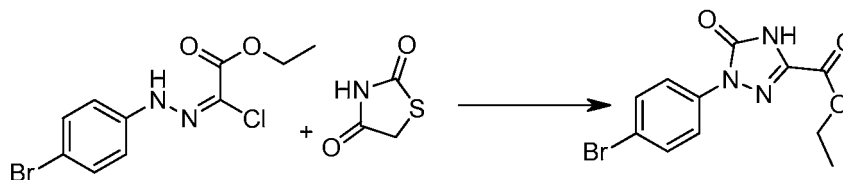
Preparación de 2-(2-(4-bromofenil)hidrazono)-2-cloroacetato de (E)-etilo



30 A una solución de benzenodiazonio tetrafluoroborato de 4-bromo (2,0 g, 10,9 mmol) en agua (10 ml) a 0 °C, se le añadió 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (1,97 g, 12,0 mmol) y acetato sódico (1,78 g, 21,7 mmol) en etanol (5 ml). Después de agitar durante 30 min, la suspensión resultante se filtró y el sólido recogido se secó para proporcionar 2-(2-(4-bromofenil)hidrazono)-2-cloroacetato de (E)-etilo (2,2 g, rendimiento del 66 %). EM (IEN) m/z: 304,9 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,66 (s, 1 H) 7,52-7,49 (d, J=11,6 Hz, 2H) 7,31-7,28 (d, J=12 Hz 2 H) 4,32-4,27 (c, J=9,2 Hz, 2H) 1,31-1,27 (t, J=9,6 Hz, 3H).

40 Intermedio 13

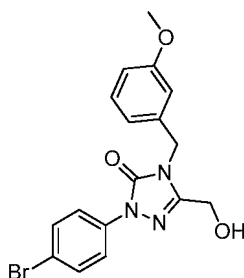
Preparación de 1-(4-bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo



A una solución de 2-(2-(4-bromofenil)hidrazono)-2-cloroacetato de (E)-etilo (2,0 g, 6,55 mmol), tiazolidin-2,4-diona (0,92 g, 7,85 mmol) en etanol (20 ml), se le añadió KOH (0,734 g, 13,1 mmol). La solución de color amarillo formada se calentó a 77 °C durante 2 h. la mezcla de reacción se enfrió a ta y se evaporó. El residuo se acidificó con HCl 1,5 N (20 ml) para dar un sólido de color amarillo que se recogió por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en éter de pet.) para dar 1-(4-bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato (500 mg, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN)  $m/z$ : 311,9 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,07 (s, 1 H) 7,52-7,49 (d, J=11,6 Hz, 2H) 7,31-7,28 (d, J=12 Hz 2 H) 4,32-4,27 (c, J=9,2 Hz, 2H) 1,31-1,27 (t, J=9,6 Hz, 3H).

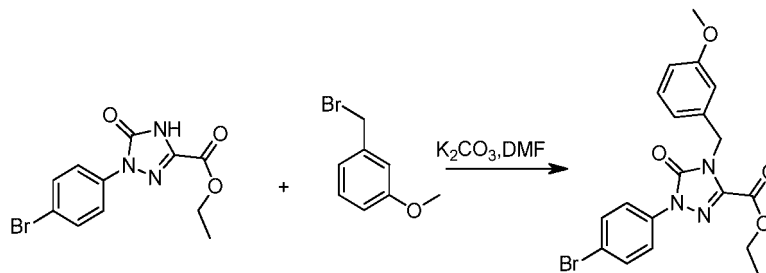
Intermedio 14

1-(4-bromofenil)-3-(hidroximetil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



Intermedio 14a

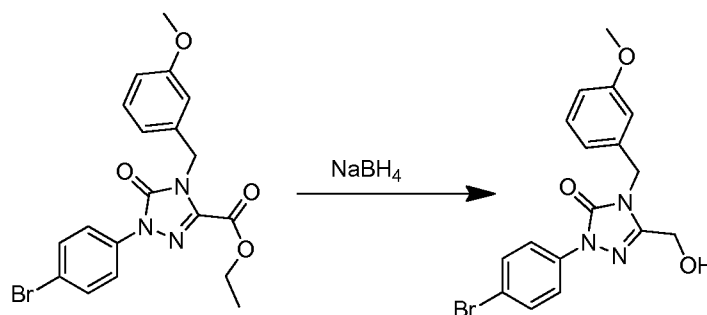
Preparación de 1-(4-bromofenil)-4-(3-metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo



A una solución de 1-(4-bromofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,641 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 mg, 1,28 mmol) en DMF (3 ml) a ta, se le añadió 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (142 mg, 0,705 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, después se diluyó con DCM (200 ml). La solución se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida [acetato de etilo al 15 % en éter de pet.] para dar 1-(4-bromofenil)-4-(3-metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (170 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN)  $m/z$ : 432,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,97-7,94 (m, 2H) 7,59-7,56 (m, 2 H) 7,28-7,26 (m, 1H) 7,01-7,98 (m, 2H) 6,87-6,83 (m, 1H) 5,29 (s, 2H) 4,47-4,44 (c, J=9,2 Hz, 2H) 3,80 (s, 3H) 1,43-1,39 (t, J=9,6 Hz, 3H).

Intermedio 14

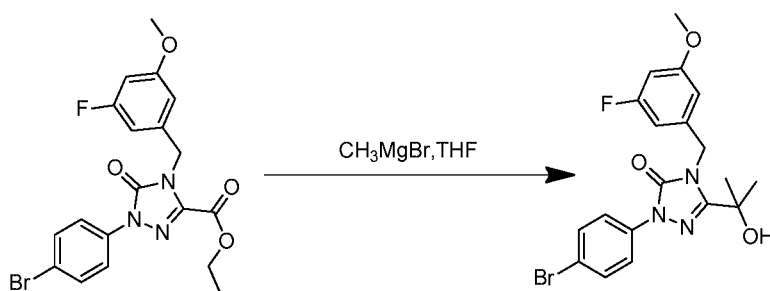
Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-(hidroximetil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



A una solución de 1-(4-bromofenil)-4-(3-metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,116 mmol) en THF (7 ml) y MeOH (3 ml) a 0 °C, se le añadió NaBH<sub>4</sub> (4,4 mg, 0,116 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 2 h. la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo que se repartió entre DCM y una solución al 10 % de NH<sub>4</sub>Cl. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 1-(4-bromofenil)-3-(hidroximetil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (40 mg, rendimiento dle 84 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z: 390,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,92-7,89 (d, J=12 Hz, 2H) 7,55-7,52 (d, J=11,6 Hz, 2 H) 7,30-7,26 (m, 1H) 6,94-6,84 (m, 3H) 4,99 (s, 2H) 4,51-4,49 (d, J=8,4 Hz, 2H) 3,79 (s, 3H).

Intermedio 15

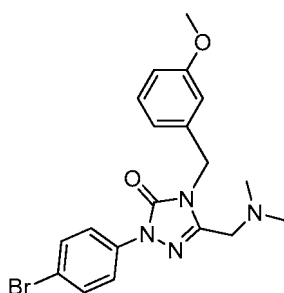
*Preparación de 1-(4-bromofenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*



A una solución de 1-(4-bromofenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,222 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio (3 M en THF) (0,222 ml, 0,666 mmol). La mezcla de reacción se inactivó con 30 ml de NH<sub>4</sub>Cl ac. al 10 %. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida [5 %-30 % de acetato de etilo en éter de pet.] para dar 1-(4-bromofenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (60 mg, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido gomoso de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 436,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,96-7,93 (m, 2H) 7,57-7,53 (m, 2 H) 6,66-6,51 (m, 3H) 5,19 (s, 2H) 3,83 (s, 3H) 1,52 (s, 6H).

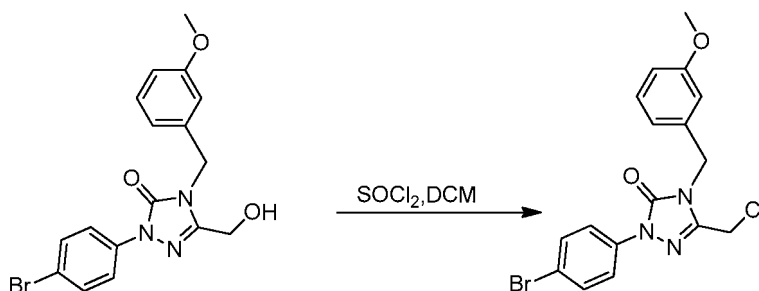
Intermedio 16

*1-(4-bromofenil)-3-((dimetilamino)metil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*



Intermedio 16a

*Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-(clorometil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*

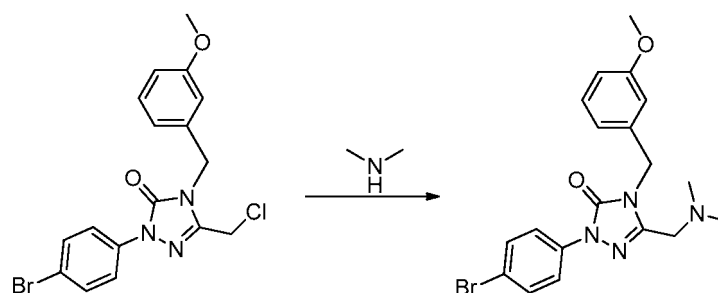




A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-(hidroximetil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (420 mg, 1,08 mmol) en DCM (10 ml) y una gota de DMF a 0 °C, se le añadió  $\text{SOCl}_2$  (0,079 ml, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat.,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar 1-(4-bromofenil)-3-(clorometil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (400 mg, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN)  $m/z$ : 408 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 7,92-7,88 (m, 2H) 7,57-7,53 (m, 2 H) 7,31-7,26 (m, 1H) 6,93-6,86 (m, 3H) 5,036 (s, 2H) 4,28 (s, 2H) 3,82 (s, 3H).

## 10 Intermedio 16

*Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-((dimetilamino)metil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*

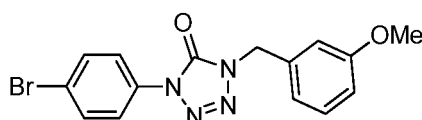


A 1-(4-bromofenil)-3-(clorometil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (100 mg, 0,245 mmol) se le añadió dimetilamina (2 M en THF, 2 ml, 4,00 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, después se diluyó con DCM (100 ml). La solución se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar 1-(4-bromofenil)-3-((dimetilamino)metil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (85 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido gomoso de color amarillo. EM (IEN)  $m/z$ : 417,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 7,92-7,88 (m, 2H) 7,57-7,53 (m, 2 H) 7,31-7,26 (m, 1H) 6,93-6,86 (m, 3H) 5,299 (s, 2H) 3,80 (s, 3H) 3,23 (s, 2H) 2,26 (s, 6H).

## 25 Intermedio 17

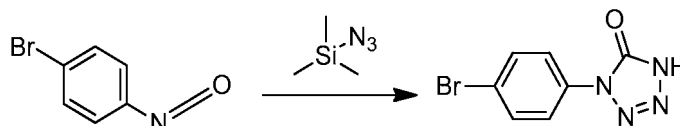
25

*1-(4-bromofenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona*



## 30 Intermedio 17a

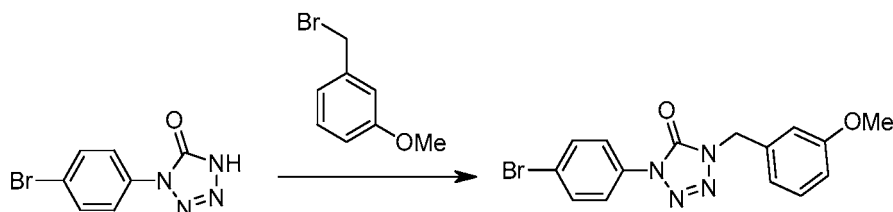
*Preparación de 1-(4-bromofenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona*



Una solución de 1-bromo-4-isocianatobenceno (2,0 g, 10,1 mmol) y azidotrimetilsilano (1,28 g, 11,1 mmol) en tolueno seco (20 ml) se calentó a 60 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó, y el sólido resultante se disolvió en tolueno (30 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota TMS-Cl (1,55 ml, 12,1 mmol), seguido de TEA (1,69 ml, 12,1 mmol) durante un periodo de 30 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró, aclarando con tolueno (20 ml). El filtrado se concentró. El sólido resultante se agitó en éter de pet. (70 ml) durante 30 min para dar 1-(4-bromofenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (1,6 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN)  $m/z$ : 241 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,94 - 7,90 (m, 2H), 7,70 - 7,66 (m, 2H).

## 45 Intermedio 17

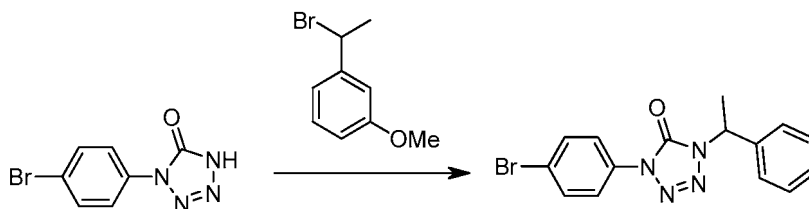
*Preparación de 1-(4-bromofenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona*



5 A una solución de 1-(4-bromofenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (100 mg, 0,415 mmol) y  $K_2CO_3$  (172 mg, 1,25 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (100 mg, 0,498 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con  $NH_4Cl$  ac. sat. y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El sólido resultante se lavó con éter de pet. (2 x 30 ml) para proporcionar 1-(4-bromofenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (0,060 g, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 361,5 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,00 - 6,89 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

Intermedio 18

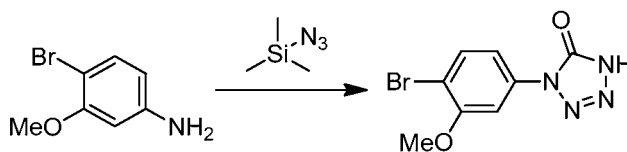
15 *Preparación de 1-(4-bromofenil)-4-(1-feniletil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona*



20 A una solución de 1-(4-bromofenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (100 mg, 0,415 mmol) y  $K_2CO_3$  (172 mg, 1,25 mmol) en DMF (3 ml), se LE añadió (1-bromoetil)benceno (92 mg, 0,498 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con  $NH_4Cl$  ac. sat. y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se lavó con éter de pet. (2 x 30 ml) para proporcionar 1-(4-bromofenil)-4-(1-feniletil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (0,050 g, 35 %). El compuesto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 345,0 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Intermedio 19

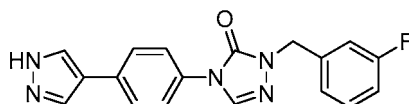
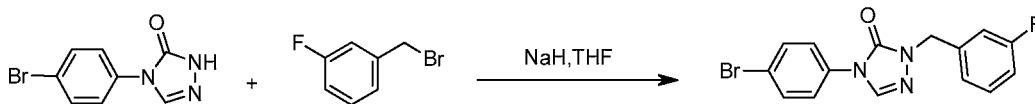
*Preparación de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona*



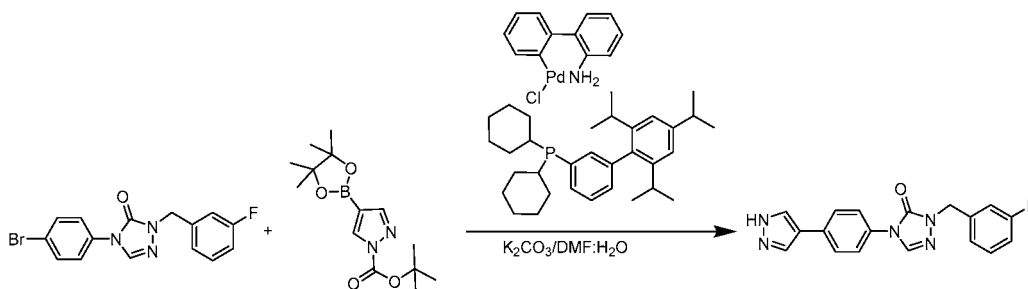
30 A una solución de 4-bromo-3-metoxianilina (2,0 g, 9,90 mmol) y trifosgeno (2,94 g, 9,90 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota TEA (1,66 ml, 11,9 mmol) durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, después se concentró. El compuesto en bruto se disolvió en tolueno (20 ml). Se añadió azidotrimetilsilano (1,44 ml, 10,9 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a ta durante 24 h. La reacción se concentró, y el sólido resultante se disolvió en tolueno (30 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TMS-Cl (1,52 ml, 11,9 mmol), seguido de TEA (1,66 ml, 11,9 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h, después se enfrió a ta y se filtró, aclarando con tolueno (20 ml). El filtrado se concentró y el sólido resultante se agitó con éter de pet. (70 ml) durante 30 min. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (2,0 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 271,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,85 (s a, 1H), 7,77 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1H).

**Ejemplo 1**

45 *4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*

**Ejemplo 1a**5 *Preparación de 4-(4-bromofenil)-1-(3-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*

10 A una solución de 4-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (100 mg, 0,417 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le  
añadió NaH (20,0 mg, 0,833 mmol) para dar una suspensión de color pardo. Se añadió 1-(bromometil)-3-  
fluorobenceno (94 mg, 0,500 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C, después la mezcla de reacción se agitó a ta  
durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (5 ml) y se concentró. El residuo se diluyó con  
DCM (200 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El sólido  
15 resultante se lavó con éter de pet. (20 ml) para dar 45 mg (rendimiento del 21 %) de un sólido de color blanquecino,  
que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 348,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-  
d<sub>6</sub>) δ ppm 8,55 (s, 1H) 7,30 (s, 4H) 7,43-7,38 (m, 1H) 7,16-7,12 (m, 4H) 4,99 (s, 2H).

**Ejemplo 1**20 *Preparación de 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*

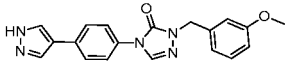
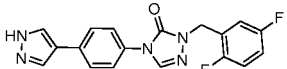
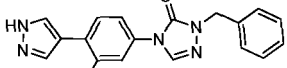
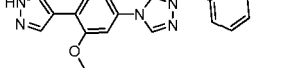
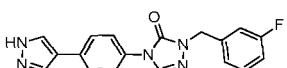
25 Una solución de 4-(4-bromofenil)-1-(3-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (50 mg, 0,144 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (59,5 mg,  
0,431 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (50,7 mg,  
0,172 mmol) en DMF (2 ml) y agua (0,2 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 10 min. Se añadió un  
precatizador XPHOS de 2<sup>a</sup> generación (3,3 mg, 4,3 μmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h.  
El disolvente se evaporó, y el residuo resultante se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con salmuera, se secó sobre  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(4-(1H-pirazol-4-  
30 il)fenil)-1-(3-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona. EM (IEN) m/z: 336,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ  
ppm 12,94 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,73 - 7,79 (m, 2 H) 7,66 - 7,72 (m, 2 H) 7,36 - 7,47 (m, 1  
H) 7,09 - 7,20 (m, 3 H) 5,01 (s, 2 H); RMN <sup>19</sup>F (377 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: -113,26; Método A HPLC: TR = 1,27 min,  
pureza del 98,8 %, método B: TR = 1,24 min, pureza del 98,9 %.

35 Los siguientes Ejemplos en la Tabla 1 se fabricaron usando el mismo procedimiento como el mostrado en el Ejemplo  
1.

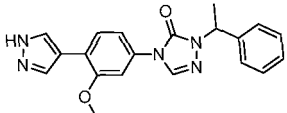
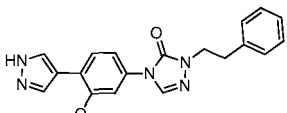
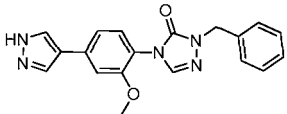
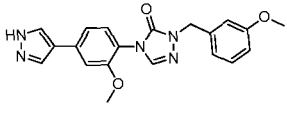
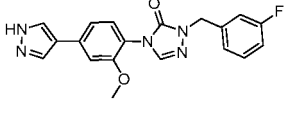
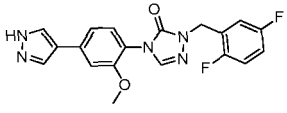
Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	RMN
2		4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-bencil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	318,2	A: 1,22, 98,2 % B: 1,19, 97,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,11 (s, 2 H) 7,73 - 7,79 (m, 2 H) 7,65 - 7,72 (m, 2 H) 7,36 - 7,41 (m, 2 H) 7,26 - 7,35 (m, 3 H) 4,98 (s, 2 H)

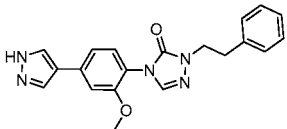
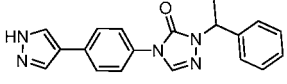
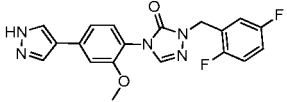
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	RMN
3		4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	348,2	A: 1,24, 98,1 % B: 1,21, 98,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,51 (s, 1 H) 8,13 (s a, 2 H) 7,73 - 7,81 (m, 2 H) 7,65 - 7,72 (m, 2 H) 7,25 - 7,33 (m, 1 H) 6,83 - 6,93 (m, 3 H) 4,94 (s, 2 H) 3,76 (s, 3 H)
4		4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(2,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	354,2	A: 1,30, 94,6 % B: 1,26, 96,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,99 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 7,73 - 7,79 (m, 2 H) 7,65 - 7,71 (m, 2 H) 7,15 - 7,37 (m, 3 H) 5,02 (s, 2 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -73,677, -118,659, -124,076
5		1-bencil-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	348,2	A: 1,29, 96,6 % B: 1,27, 97,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s, 1H) 8,55 (s, 1H) 8,16 (s, 1H) 8,00 (s, 1H) 7,74 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,27 - 7,40 (m, 6 H) 4,97 (s, 2 H) 3,92 (s, 3 H)
6		4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	378,2	A: 1,30, 97,6 % B: 1,29, 96,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,55 (s, 1H) 8,08 (s, 2 H) 7,74 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,44 (d, J=2,07 Hz, 1H) 7,24 - 7,34 (m, 2 H) 6,85 - 6,91 (m, 3 H) 4,94 (s, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H)
7		1-(3-fluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	366,2	A: 1,33, 96,6 % B: 1,32, 97,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,08 (s a, 2 H) 7,74 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 2 H) 7,32 (dd, J=8,35, 2,13 Hz, 1 H) 7,08 - 7,20 (m, 3 H) 5,00 (s, 2 H) 3,92 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -113,010.

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	RMN
8		4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	362,2	A: 1,43, 98,9 % B: 1,41, 98,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s, 1 H) 8,47 - 8,60 (s, 1 H) 8,07 (s, 2 H) 7,73 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 6 H) 5,45 (d, J=7,15 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 1,72 (d, J=7,15 Hz, 3H)
9		4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-fenetil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	362,2	A: 1,36, 97,7 % B: 1,34, 96,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,52 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,72 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,16 - 7,32 (m, 6 H) 3,99 (t, J=7,28 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,03 (t, J=7,28 Hz, 2 H)
10		1-bencil-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il) fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	348,2	A: 1,25, 96,4 % B: 1,25, 95,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,17 (s, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 7,42 (d, J=1,69 Hz, 1 H) 7,38 (t, J=7,37 Hz, 3 H) 7,28 - 7,34 (m, 4 H) 4,94 (s, 2 H) 3,87 (s, 3 H)
11		4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	378,2	A: 1,26, 97,3 % B: 1,26, 97,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,01 (s a, 1 H) 8,31 (s a, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,98 - 8,05 (s, 1 H) 7,36 - 7,45 (m, 2 H) 7,21 - 7,33 (m, 2 H) 6,83 - 6,94 (m, 3 H) 4,91 (s, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H)
12		1-(3-fluorobencil)-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	366,2	A: 1,30, 97,6 % B: 1,30, 97,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,17 (s, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 3 H) 7,31 (dd, J=8,13, 1,73 Hz, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 3 H) 4,98 (s, 2 H) 3,88 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -113,032
13		1-(2,5-difluorobencil)-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	384,2	A: 1,32, 96,7 % B: 1,32, 97,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,17 (s, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 7,32 (s, 2 H) 7,20 - 7,27 (m, 1 H) 7,13 (ddd, J=8,82, 5,68, 3,20 Hz, 1 H) 4,99 (s, 2 H) 3,87 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -118,423, -123,811

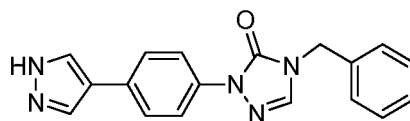
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	RMN
14		4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-fenetil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	362,2	A: 1,33, 98,0 % B: 1,33, 98,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,01 (s a, 1 H) 8,30 (s a, 1 H) 8,05 - 8,08 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,26 - 7,36 (m, 4 H) 7,17 - 7,24 (m, 3 H) 3,91 - 3,99 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 2,97 - 3,04 (m, 2 H)
15		4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(1-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	332,2	A: 1,37, 91,5 % B: 1,34, 90,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,52 (s, 1 H) 8,12 (s, 2 H) 7,72 - 7,77 (m, 2 H) 7,64 - 7,71 (m, 2 H) 7,34 - 7,41 (m, 4 H) 7,27 - 7,33 (m, 1 H) 5,46 (c, J=7,03 Hz, 1 H) 1,73 (d, J=6,4 Hz 3 H)
16		1-(2,5-difluorobencil)-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	384,2	A: 1,36, 94,4 % B: 1,34, 94,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,08 (s a, 2 H) 7,73-7,75 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,52-7,55 (t, J=4,0 Hz, 1 H) 7,28 - 7,33 (m, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 5,02 (s, 2 H) 3,92 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -118,39 y -123,803

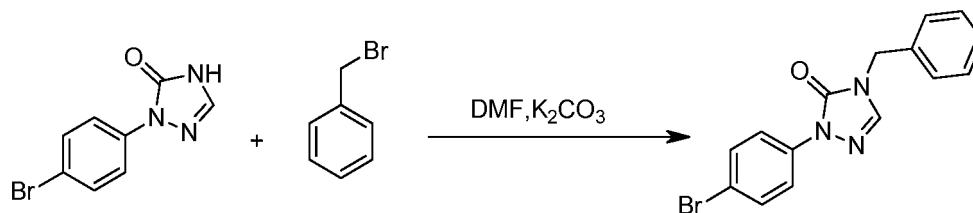
**Ejemplo 17**

1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

5

**Ejemplo 17a**

10 Preparación de 4-bencil-1-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



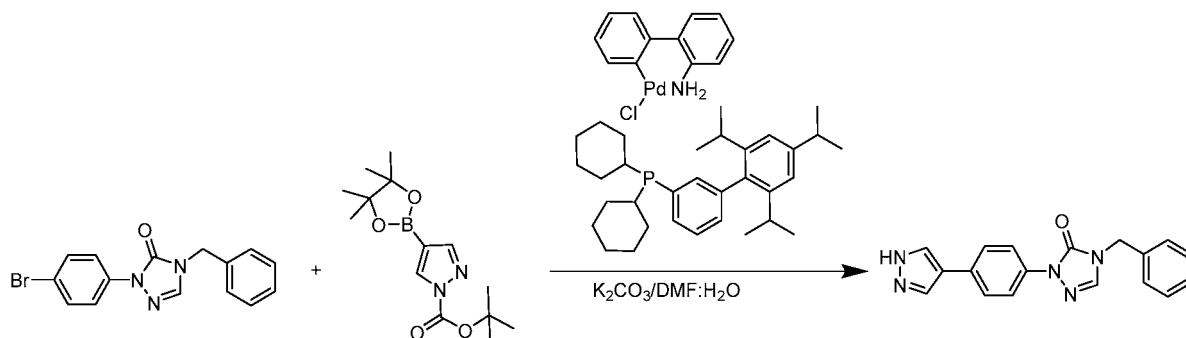
15 A una mezcla de 1-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (100 mg, 0,417 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (173 mg, 1,25 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió bromuro de bencilo (85 mg, 0,500 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat., agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se lavó con éter de pet. (2X30 ml) para proporcionar 30 mg (rendimiento del 21 %) del

producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN)  $m/z$ : 330,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,39 (s, 1 H) 8,89-7,86 (d,  $J=12$  Hz, 2H) 7,67-7,64 (d,  $J=12$ , 2H) 4,88(s, 2H).

### Ejemplo 17

5

Preparación de 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



- 10 Una mezcla de 4-bencil-1-(4-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (30 mg, 0,091 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (37,7 mg, 0,273 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (32,1 mg, 0,109 mmol) en DMF (2 ml) y agua (0,2 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 10 min. Se añadió un precatalizador XPHOS de 2<sup>a</sup> generación (2,1 mg, 2,7 μmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se calentó durante 6 h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se evaporó. El residuo se diluyó con DCM
- 15 (100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (5 mg, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN)  $m/z$ : 318,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,94 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,19 (s a, 1 H) 7,93 (s a, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 7,64 - 7,74 (m, 2 H) 7,24 - 7,45 (m, 5 H) 4,89 (s, 2 H); Método A HPLC: TR = 1,28 min, pureza del 99,6 %, método B: TR = 1,25 min, pureza del 98,9 %.
- 20

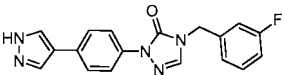
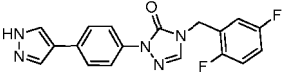
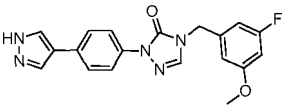
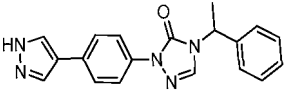
Los siguientes Ejemplos en la Tabla 2 se fabricaron usando el mismo procedimiento como el mostrado en el Ejemplo 17.

25

Tabla 2

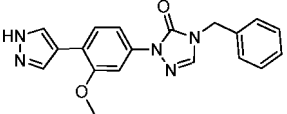
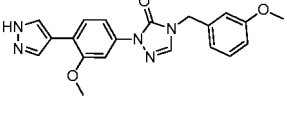
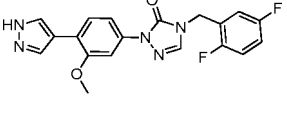
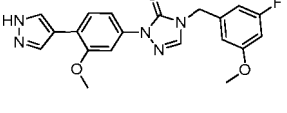
Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CL/EM, TR (min) y Pureza	RMN
18		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	348,2	A: 1,31, 99,9 % B: 1,29, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,13 - 8,26 (m, 1 H) 7,92 - 7,98 (m, 1 H) 7,87 (d, $J=4,77$ Hz, 2 H) 7,63 - 7,73 (m, 2 H) 7,23 - 7,35 (m, 1 H) 6,80 - 7,00 (m, 3 H) 4,85 (s, 2 H) 3,75 (s, 3 H)

(continuación)

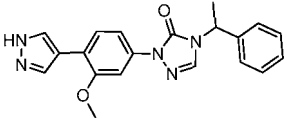
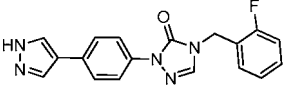
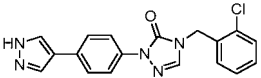
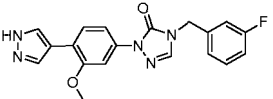
Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CL\EM, TR (min) y Pureza	RMN
19		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	336,2	A: 1,32, 100 % B: 1,29, 99,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,20 (s a, 1 H) 7,93 (s a, 1 H) 7,87 (c, d=4,45 Hz, 2 H) 7,65 - 7,73 (m, 2 H) 7,44 (td, d=7,94, 6,09 Hz, 1 H) 7,10 - 7,27 (m, 3 H) 4,91 (s, 2 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 112,749
20		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	354,2	A: 1,34, 100 % B: 1,31, 99,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,20 (s a, 1 H) 7,93 (s a, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 2 H) 7,63 - 7,75 (m, 2 H) 7,18 - 7,40 (m, 3 H) 4,95 (s, 2 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 118,181, -123,377
21		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	366,2	A: 1,40, 98,5 % B: 1,37, 99,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,08 (s a, 2 H) 7,83 - 7,91 (m, 2 H) 7,64 - 7,74 (m, 2 H) 6,69 - 6,87 (m, 3 H) 4,86 (s, 2 H) 3,77 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 111,045
22		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	332,2	A: 1,39, 99,2 % B: 1,36, 97,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,10 (s a, 2 H) 7,82 - 7,92 (m, 2 H) 7,65 - 7,74 (m, 2 H) 7,36 - 7,43 (m, 4H) 7,26 - 7,35 (m, 1 H) 5,29 (c, J=7,26 Hz, 1 H) 1,78 (d, J=7,28 Hz, 3 H)



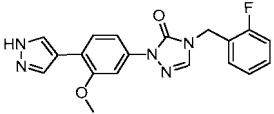
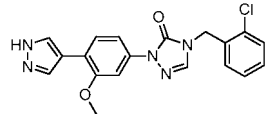
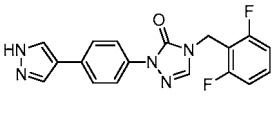
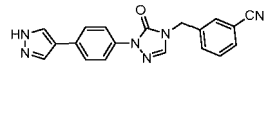
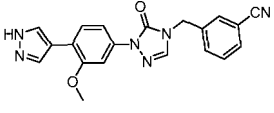
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CL\EM, TR (min) y Pureza	RMN
23		4-bencil-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	348,2	A: 1,34, 96,6 % B: 1,27, 97,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,88 (s a, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,11 (s a, 1 H) 8,08 (s a, 1 H) 7,69 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,47, 2,07 Hz, 1 H) 7,29 - 7,43 (m, 5 H) 4,90 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H)
24		1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	378,2	A: 1,35, 99,8 % B: 1,29, 99,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,06 (s, 2 H) 7,71 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,44, 2,10 Hz, 1 H) 7,32 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 6,86 - 6,99 (m, 3 H) 4,87 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H)
25		4-(2,5-difluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	384,2	A: 1,37, 99,4 % B: 1,32, 96,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,89 (s, 1 H) 8,35 (d, J=0,31 Hz, 1 H) 8,13 (s a, 1 H) 8,13 (s a, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,49 - 7,54 (m, 1 H) 7,22 - 7,38 (m, 3 H) 4,96 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 118,423, - 123,613
26		4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	396,2	A: 1,44, 98,4 % B: 1,37, 97,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 12,89 (s a, 1 H) 9,19 (s, 1 H) 8,86 (s, 2 H) 8,51 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 8,44 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,33 (dd, J=8,41, 2,07 Hz, 1 H) 7,55 - 7,67 (m, 3 H) 5,67 (s, 2 H) 4,71 (s, 3 H) 4,59 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 110,230

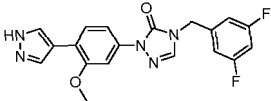
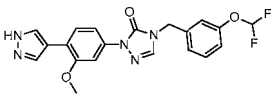
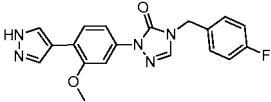
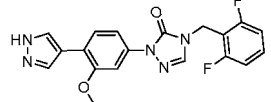
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CL\EM, TR (min) y Pureza	RMN
27		1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	362,2	A: 1,43, 98,3 % B: 1,38, 98,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,57 (s, 1 H) 8,06 (s, 2 H) 7,70 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,44, 2,04 Hz, 1 H) 7,38 - 7,43 (m, 4H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 5,30 (c, J=7,26 Hz, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 1,79 (d, J=7,22 Hz, 3 H)
28		1-(4-(1 H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	336,2	A: 1,27, 98,6 % B: 1,25, 96,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,89 (s, 1 H) 8,13 (s a, 2 H) 8,31 (d, J=0,44 Hz, 1 H) 7,82 - 7,91 (m, 2 H) 7,65 - 7,72 (m, 2 H) 7,35 - 7,46 (m, 2 H) 7,16 - 7,30 (m, 2 H) 4,96 (s, 2 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -118,118
29		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-clorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	352,2	A: 1,40, 99,6 % B: 1,38, 98,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,23 (s a, 1 H) 7,93 (s a, 1 H) 7,83 - 7,91 (m, 2 H) 7,66 - 7,74 (m, 2 H) 7,51 - 7,57 (m, 1 H) 7,37 - 7,42 (m, 2 H) 7,30 - 7,34 (m, 1 H) 4,99 (s, 2 H)
30		4-(3-fluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	366,2	A: 1,34, 100 % B: 1,34, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,39 (s, 1 H) 8,04 (s a, 2 H) 7,71-7,68 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,63-7,62 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,52-7,50 (dd, J=8,47, 2,07 Hz, 1 H) 7,47-7,41 (td, J=7,92, 6,05 Hz, 1 H) 7,25-7,15 (m, 3 H) 4,91 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H) <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,998

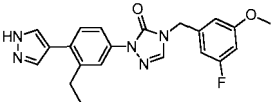
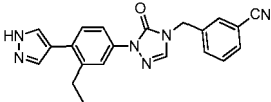
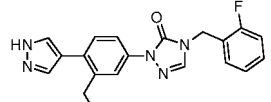
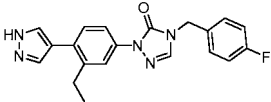
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CL\EM, TR (min) y Pureza	RMN
31		4-(2-fluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	366,2	A: 1,34, 100 % B: 1,32, 99,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,33 (s, 1 H) 8,06 (s, 2 H) 7,70 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,44, 2,10 Hz, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 2 H) 7,18 - 7,31 (m, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -118,360
32		4-(2-clorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	382,2	A: 1,47, 94,9 % B: 1,45, 96,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,89 (s a, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,13 (s a, 1 H) 7,96 (s a, 1 H) 7,71 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,49 - 7,57 (m, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,31 - 7,36 (m, 1 H) 5,00 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H)
33		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	354,2	A: 1,36, 97,3 % B: 1,34, 97,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,97 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,07 (s a, 1 H) 7,81 - 7,86 (m, 2 H) 7,65 - 7,71 (m, 2 H) 7,50 (tt, J=8,43, 6,66 Hz, 1 H) 7,09 - 7,23 (m, 2 H) 4,99 (s, 2 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -114,467
34		3-((1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)metil)benzonitrilo	343,2	A: 1,25, 100 % B: 1,23, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,07 (s a, 2 H) 7,85 - 7,91 (m, 3 H) 7,83 (dt, J=7,69, 1,36 Hz, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 3 H) 7,58 - 7,65 (m, 1 H) 4,97 (s, 2 H)
35		3-((1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)metil)benzonitrilo	373,2	A: 1,21, 99,8 % B: 1,16, 99,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,39 (s, 1 H) 8,06 (s, 2 H) 7,89 (t, J=1,41 Hz, 1 H) 7,82 (dt, J=7,66, 1,41 Hz, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 2 H) 7,58 - 7,65 (m, 2 H) 7,51 (dd, J=8,47, 2,07 Hz, 1 H) 4,97 (s, 2 H) 3,98 (s, 3 H)

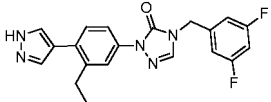
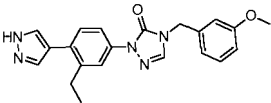
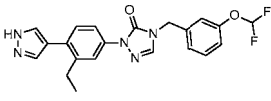
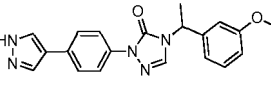
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CL/EM, TR (min) y Pureza	RMN
36		4-(3,5-difluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	384,2	A: 1,42, 99,0 % B: 1,38, 98,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,06 (s, 2 H) 7,70 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,41, 2,07 Hz, 1 H) 7,19 -7,27 (m, 1 H) 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 4,93 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -109,202
37		4-(3-(difluorometoxi)bencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	414,2	A: 1,46, 99,3 % B: 1,41, 99,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,39 (s, 1 H) 8,05 (s, 2 H) 7,70 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,41, 2,07 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=8,16 Hz, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 2 H) 7,15 (dd, J=8,03, 2,20 Hz, 1 H) 7,07-7,44 (t, J=73,6, 1 H) 4,92 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -81,944
38		4-(4-fluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	366,2	A: 1,37, 96,8 % B: 1,32, 96,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,06 (s, 2 H) 7,70 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,47, 2,07 Hz, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 2 H) 7,19 - 7,27 (m, 2 H) 4,89 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -74,800, - 114,418
39		4-(2,6-difluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	384,2	A: 1,37, 99,0 % B: 1,31, 97,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,32 (s, 1 H) 8,04 (s, 2 H) 7,68 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,42 - 7,50 (m, 2 H) 7,17 (t, J=8,13 Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 3,88 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -114,201

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CLEM, TR (min) y Pureza	RMN
40		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	394,2	A: 1,53, 100 % B: 1,49, 99,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s a, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,82 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=8,41,2,32 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,39 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 6,73 - 6,87 (m, 3 H) 4,86 (s, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 2,73 (c, J=7,42 Hz, 2 H) 1,14 (t, J=7,50 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111,041
41		3-((1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)metil)benzonitrilo	371,2	A: 99,7 % B: 1,27, 99,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 7,87 - 7,90 (m, 1 H) 7,80 - 7,84 (m, 2 H) 7,79 (s a, 2 H) 7,69 - 7,75 (m, 2 H) 7,58 - 7,65 (m, 1 H) 7,39 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 4,96 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,47 Hz, 2 H) 1,14 (t, J=7,50 Hz, 3 H)
42		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	364,2	A: 1,46, 97,9 % B: 1,43, 99,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,99 (s a, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,82 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J=8,44, 2,35 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,36 - 7,45 (m, 3 H) 7,21 - 7,30 (m, 2 H) 4,96 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,53 Hz, 2 H) 1,14 (t, J=7,50 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 118,118
43		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	364,2	A: 1,46, 98,5 % B: 1,43, 99,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,99 (s a, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,82 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J=8,44, 2,35 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,41 - 7,47 (m, 2 H) 7,39 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 2 H) 4,88 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,47 Hz, 2 H) 1,14 (t, J=7,50 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -114,432

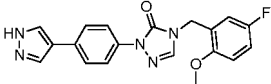
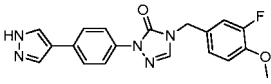
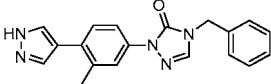
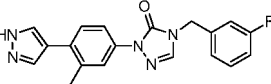
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CL/EM, TR (min) y Pureza	RMN
44		4-(3,5-difluorobencil)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	382,2	A: 1,52, 98,0 % B: 1,49, 97,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,37 (s, 1 H) 7,82 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,79 (s a, 2 H) 7,73 (dd, J=8,41,2,32 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,23 (tt, J=9,39, 2,35 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J=8,35, 2,26 Hz, 2 H) 4,92 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,42 Hz, 2 H) 1,14 (t, J=7,53 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -109,203
45		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	376,2	A: 1,44, 94,9 % B: 1,42, 94,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s a, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,83 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=8,41,2,32 Hz, 1 H) 7,66 (s a, 1 H) 7,37 - 7,42 (m, 1 H) 7,31 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 6,86 - 6,98 (m, 3 H) 4,85 (s, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 2,73 (c, J=7,47 Hz, 2 H) 1,14 (t, J=7,53 Hz, 3 H)
46		4-(3-(difluorometoxi)bencil)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	412,2	A: 1,55, 98,4 % B: 1,52, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,97 (s a, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,83 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=8,41,2,32 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,36 - 7,49 (m, 2 H) 7,20 - 7,27 (m, 3 H) 7,05 - 7,17 (m, 1 H) 4,91 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,47 Hz, 2 H) 1,14 (t, J=7,53 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -81,934
47		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	362,2	A: 1,37, 99,5 % B: 1,27, 98,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 2 H) 7,63 - 7,73 (m, 2 H) 7,30 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 6,83 - 6,98 (m, 3 H) 5,25 (c, J=7,17 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 1,76 (d, J=7,28 Hz, 3 H); [α] <sup>24,9</sup> <sub>D</sub> = -108° (c 0,1, MeOH)

(continuación)

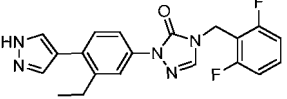
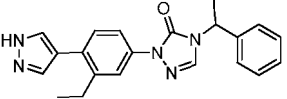
Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CL/EM, TR (min) y Pureza	RMN
48		1-(4-(1 H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	362,2	A: 1,47, 99,3 % B: 1,42, 98,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 2 H) 7,63 - 7,73 (m, 2 H) 7,30 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 6,83 - 6,98 (m, 3 H) 5,25 (c, J=7,17 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H); [α] <sup>24,9</sup> D = +88° (c 0,1, MeOH)
49		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3,5-dimetoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	378,2	A: 1,39, 99,5 % B: 1,39, 97,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1 H), 8,35 (s, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 6,53 (d, J=2,3 Hz, 2H), 6,48 - 6,44 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,74 (s, 6H)
50		4-[(4-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ona	366,2	A: 1,42, 96,9 % B: 1,40, 98,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1 H) 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 6,92 (ddd, J=2,0, 4,3, 8,3 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,85 (s, 3H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -136,428
51		1-(4-(1 H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-fluoro-3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	366,2	A: 1,36, 99,4 % B: 1,34, 99,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1 H) 8,30 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,69 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,20 - 7,07 (m, 2H), 6,94 - 6,81 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -140,812

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CL\EM, TR (min) y Pureza	RMN
52		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(5-fluoro-2-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	366,2	A: 1,40, 99,7 % B: 1,43, 99,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1 H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -123,816
53		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	366,2	A:1,32, 100 % B: 1,30, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm= 12,96 (s, 1 H), 8,32 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,84 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,67 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -134,876
54		4-bencil-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	346,2	A:1,43, 97,0 % B: 1,40, 99,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s a, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,83 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=8,44, 2,35 Hz, 1 H) 7,66 (s a, 1 H) 7,30 - 7,43 (m, 6 H) 4,89 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,47 Hz, 2 H) 1,14 (t, J=7,53 Hz, 3 H)
55		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	364,2	A: 1,46, 99,3 % B: 1,43, 99,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s a, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,83 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=8,41, 2,32 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,36 - 7,49 (m, 2 H) 7,09 - 7,27 (m, 3 H) 4,91 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,42 Hz, 2 H) 1,14 (t, J=7,53 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,749



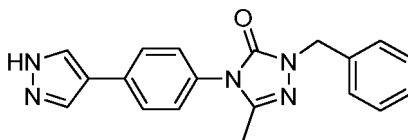
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CL\EM, TR (min) y Pureza	RMN
57		4-(2,6-difluorobencil)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	382,2	A: 1,45, 99,4 % B: 1,42, 99,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s a, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,80 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=8,41,2,32 Hz, 1 H) 7,66 (s a, 1 H) 7,49 (tt, J=8,42, 6,67 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,11 - 7,22 (m, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,42 Hz, 2 H) 1,14 (t, J=7,53 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -114,220
58		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	360,2	A: 1,54, 98,4 % B: 1,50, 99,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,55 (s, 1 H) 7,82 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,78 (s, 2 H) 7,71 (dd, J=8,41,2,32 Hz, 1 H) 7,36 - 7,43 (m, 5 H) 7,27 - 7,35 (m, 1 H) 5,29 (c, J=7,28 Hz, 1 H) 2,73 (c, J=7,42 Hz, 2 H) 1,78 (d, J=7,28 Hz, 3 H) 1,14 (t, J=7,53 Hz, 3 H)

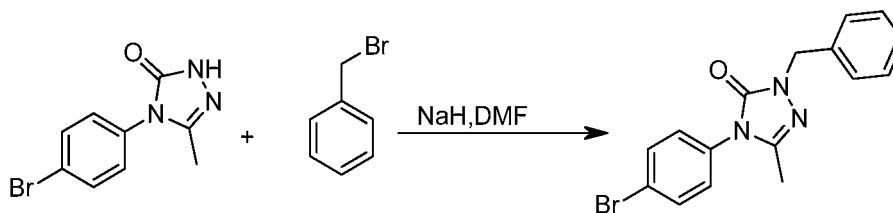
**Ejemplo 59**

4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-bencil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

5

**Ejemplo 59a**

10 Preparación de 1-bencil-4-(4-bromofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



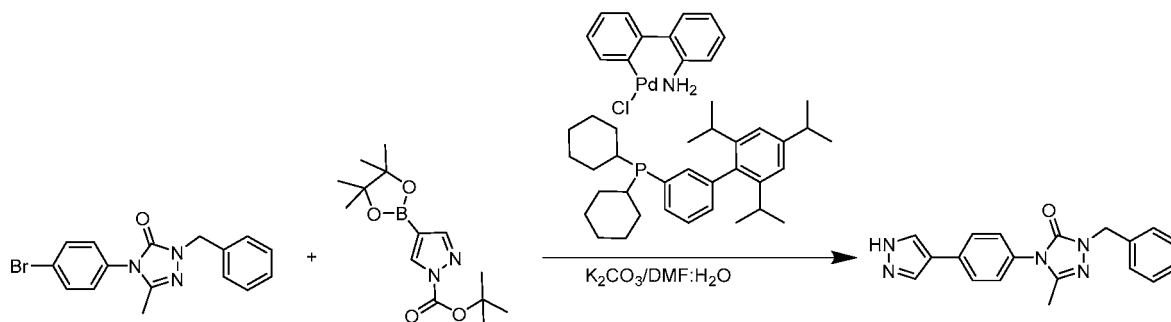
15 A una solución de 4-(4-bromofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (100 mg, 0,394 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (31,5 mg, 0,787 mmol) para dar una suspensión de color pardo. Se añadió bromuro de bencilo (81 mg, 0,472 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se lavó con éter de pet. (2 x 30 ml) para dar 1-bencil-4-(4-bromofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (60 mg, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 344,5 (M+H)<sup>+</sup>; RMN

$^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,76-7,73 (d,  $J=11,6$ , 1H) 7,46-7,43 (d,  $J=11,6$ , 1H) 7,39-7,33 (m, 5H) 4,90 (s, 2 H) 2,08 (s, 3H).

### Ejemplo 59

5

Preparación de 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-bencil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



10 Una mezcla de 1-bencil-4-(4-bromofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (60 mg, 0,174 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (72,3 mg, 0,523 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (61,5 mg, 0,209 mmol) en DMF (2 ml) y agua (0,2 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió un precatalizador XPHOS de 2ª generación (4,1 mg, 5,2  $\mu\text{mol}$ ) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h. El disolvente se evaporó. El residuo resultante se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-bencil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (24 mg, rendimiento del 41 %). EM (IEN)  $m/z$ : 332,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,95 (s a, 1 H) 8,28 (s a, 1 H) 8,00 (s a, 1 H) 7,75-7,77 (dd,  $J=1,6$  Hz,  $J=1,6$  Hz 2 H) 7,29 - 7,46 (m, 7 H) 4,91 (s, 2 H) 2,09 (s, 3 H); Método A HPLC: TR = 1,20 min, pureza del 99,7 %, método B: TR = 1,19 min, pureza del 99,7 %.

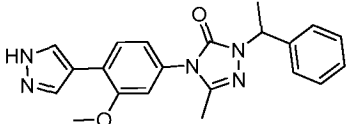
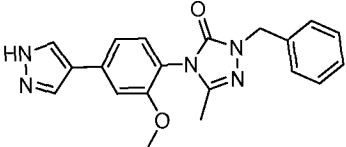
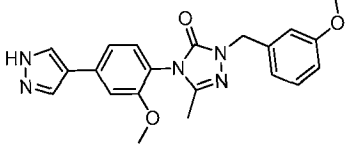
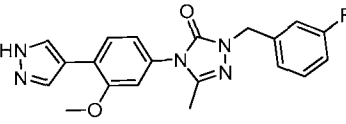
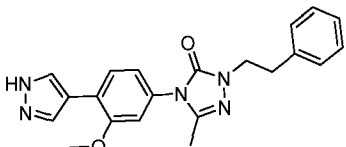
20

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 3 se fabricaron usando el mismo procedimiento como el mostrado en el Ejemplo 59.

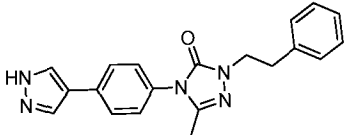
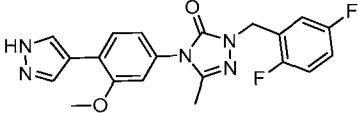
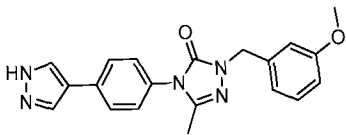
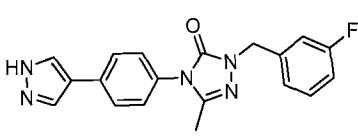
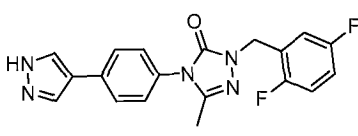
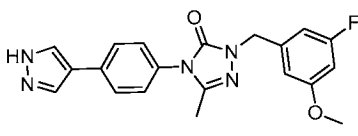
Tabla 3

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CL\EM, TR (min) y Pureza	RMN
60		1-bencil-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	362,2	A: 1,26, 99,9 % B: 124, 99,9 %	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 8,10 (s, 2 H) 7,75 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,27 - 7,41 (m, 5 H) 7,15 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H) 7,02 (dd, $J=8,16$ , 2,01 Hz, 1 H) 4,91 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H)
61		4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	392,3	A: 1,28, 97,3 % B: 1,26, 99,2 %	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 8,10 (s, 2 H) 7,75 (d, $J=8,16$ Hz, 1 H) 7,29 (t, $J=8,06$ Hz, 1 H) 7,15 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H) 7,02 (dd, $J=8,16$ , 2,01 Hz, 1 H) 6,85 - 6,93 (m, 3 H) 4,87 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H)

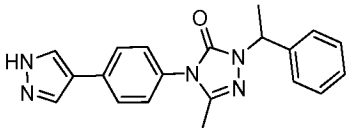
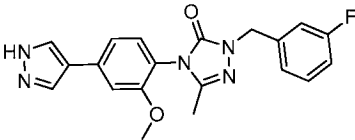
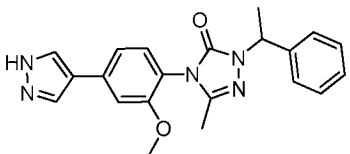
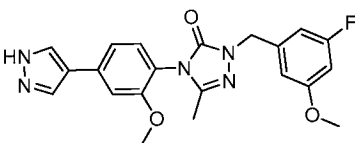
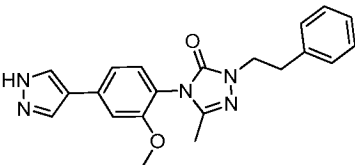
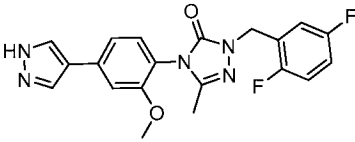
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CL/EM, TR (min) y Pureza	RMN
62		4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1-(1-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	376,3	A: 1,40, 98,8 % B: 1,38, 98,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,10 (s, 2 H) 7,74 (d, J=8,16 Hz, 1 H) 7,34 - 7,44 (m, 4 H) 7,25 - 7,32 (m, 1 H) 7,12 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,00 (dd, J=8,19, 2,04 Hz, 1 H) 5,41 (c, J=7,07 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 1,70 (d, J=7,15 Hz, 3 H)
63		1-bencil-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	362,2	A: 1,25, 98,6 % B: 1,25, 98,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,18 (s, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,35 - 7,40 (m, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 5 H) 4,89 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 1,93 (s, 3 H)
64		4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	392,2	A: 1,27, 96,4 % B: 1,27, 97,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,19 (s, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 3 H) 6,83 - 6,90 (m, 3 H) 4,86 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 1,94 (s, 3 H)
65		1-(3-fluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	380,2	A: 1,32, 97,1 % B: 1,30, 97,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,75 (d, J=8,16 Hz, 1 H) 7,37 - 7,47 (m, 1 H) 7,11 - 7,21 (m, 4 H) 7,03 (dd, J=8,16, 2,01 Hz, 1 H) 4,94 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -113,052
66		4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1-feniletíl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	376,3	A: 1,34, 95,4 % B: 1,32, 95,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1 H) 8,18 (s a, 1 H) 8,00 (s a, 1 H) 7,73 (d, J=8,16 Hz, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 2 H) 7,20 - 7,27 (m, 3 H) 7,04 (s, 1 H) 6,94 (dd, J=8,16, 2,01 Hz, 1 H) 3,89 - 3,95 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,01 (t, J=7,44 Hz, 2 H) 2,13 (s, 3 H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLEM, TR (min) y Pureza	RMN
67		4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1-fenetil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	346,2	A: 1,28, 97,2 % B: 1,27, 97,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,13 (s a, 2 H) 8,00 (s a, 1 H) 7,73-7,75 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 3 H) 7,20 - 7,24 (m, 4 H) 3,90 - 3,93 (t, J=7,2 Hz, 2 H) 2,99-3,03 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 2,11 (s, 3 H)
68		1-(2,5-difluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	398,2	A: 1,34, 96,3 % B: 1,32, 95,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,75 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,27 - 7,36 (m, 1 H) 7,19 - 7,27 (m, 2 H) 7,16 (d, J=1,94 Hz, 1 H) 7,03 (dd, J=8,16, 2,01 Hz, 1 H) 4,96 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -118,379 y -123,811
69		4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-3-triazol-5(4H)-ona	362,2	A: 1,22, 99,0 % B: 1,21, 98,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,14 (s, 2 H) 7,71 - 7,80 (m, 2 H) 7,39 - 7,47 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 6,84 - 6,92 (m, 3 H) 4,87 (s, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H)
70		4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-fluorobencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	350,2	A: 1,26, 100 % B: 1,25, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,15 (s, 2 H) 7,70 - 7,80 (m, 2 H) 7,36 - 7,49 (m, 3 H) 7,09 - 7,21 (m, 3 H) 4,94 (s, 2 H) 2,10 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: -113,048
71		4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(2,5-difluorobencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	368,2	A: 1,28, 100 % B: 1,27, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,14 (s, 2 H) 7,71 - 7,82 (m, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 7,17 - 7,35 (m, 3 H) 4,95 (s, 2 H) 2,09 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -74.539.118.395, -123,874
72		4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	380,2	A: 1,33, 99,9 % B: 1,32, 99,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,14 (s, 2 H) 7,72 - 7,80 (m, 2 H) 7,40 - 7,47 (m, 2 H) 6,62 - 6,81 (m, 3 H) 4,89 (s, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111,398

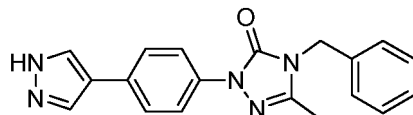
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLEM, TR (min) y Pureza	RMN
73		4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1-(1-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	346,2	A: 1,35, 100 % B: 1,33, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,13 (s, 2 H) 7,71 - 7,78 (m, 2 H) 7,33 - 7,44 (m, 6 H) 7,23 - 7,32 (m, 1 H) 5,40 (c, J=7,09 Hz, 1 H) 2,12 (s, 3 H) 1,70 (d, J=7,15 Hz, 3 H)
74		1-(3-fluorobencil)-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	380,2	A: 1,31, 100 % B: 1,31, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,03 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,40-7,44 (m, 2 H) 7,31-7,35 (m, 2 H) 7,08-7,17 (m, 3 H) 4,93 (s, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 1,95 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -113,067
75		4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1-(1-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	376,2	A: 1,40, 96,6 % B: 1,39, 96,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,18 (s, 2 H) 7,16 - 7,49 (m, 8 H) 5,37 (c, J=7,09 Hz, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 1,97 (s, 3 H) 1,70 (d, J=7,15 Hz, 3 H)
76		1-(3-fluoro-5-metoxibencil)-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	410,2	A: 1,37, 99,4 % B: 1,37, 99,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,19 (s, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,32 (s, 2 H) 6,77 (dt, J=11,09, 2,30 Hz, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 6,62 - 6,68 (m, 1 H) 4,88 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 1,95 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -74,707 y -111,441
77		4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1-feniletíl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	376,2	A: 1,33, 95,5 % B: 1,34, 98,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,00 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,40-7,41 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 7,28 - 7,32 (m, 3 H) 7,18 - 7,23 (m, 4 H) 3,87 - 3,90 (t, J=7,2 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 2,97-3,01 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 1,95 (s, 3 H)
78		1-(2,5-difluorobencil)-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	398,2	A: 1,34, 99,3 % B: 1,31, 99,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,20 (s, 2 H) 7,44 (s, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 3 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H) 7,11 (ddd, J=8,75, 5,62, 3,01 Hz, 1 H) 4,96 (s, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 1,95 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -118,654 y -124,129

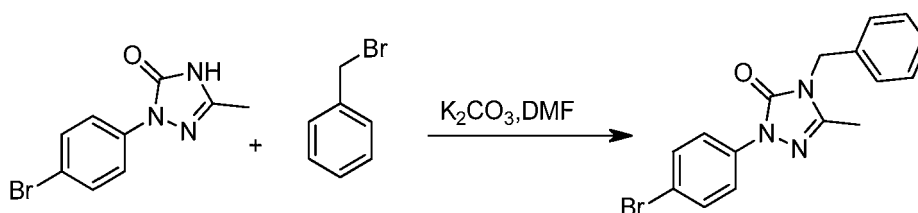
**Ejemplo 79**

1-*(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*

5

**Ejemplo 79a**

10 *Preparación de 4-bencil-1-(4-bromofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*



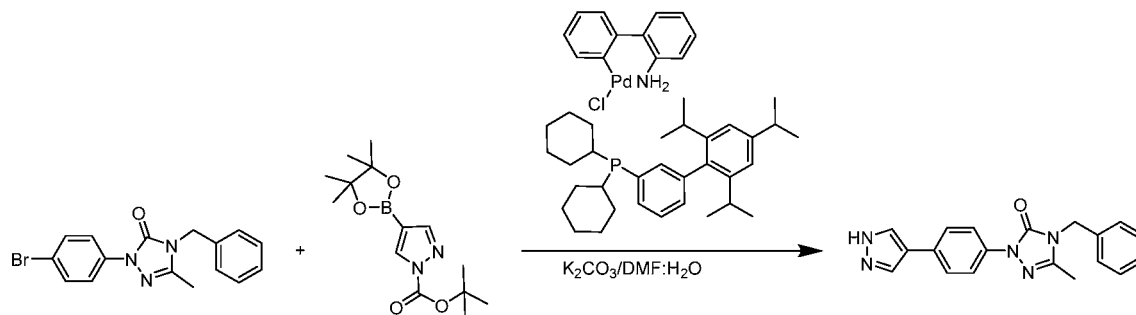
15 A una suspensión de 1-(4-bromofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (100 mg, 0,394 mmol) y  $K_2CO_3$  (163 mg, 1,18 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió bromuro de bencilo (81 mg, 0,47 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con  $NH_4Cl$  ac. sat. y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo resultante se lavó con éter de pet. (2 x 30 ml) para proporcionar 4-bencil-1-(4-bromofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (55 mg, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 344,0 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,91-7,89 (m, 2H) 7,66-7,64 (m, 2H) 7,39-7,31 (m, 3H) 4,92 (s, 2H) 2,22 (s, 3H).

20

**Ejemplo 79**

25 *Preparación 1-(4-(1 H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-3-m etil- 1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*

25

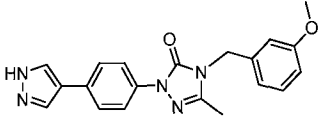
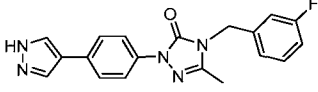
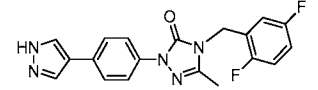


30 Una mezcla de 4-bencil-1-(4-bromofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (55 mg, 0,160 mmol),  $K_2CO_3$  (66,3 mg, 0,479 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, (56,4 mg, 0,192 mmol) en DMF (2 ml) y agua (0,2 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 10 min. Se añadió un precatalizador XPHOS de 2<sup>a</sup> generación (3,8 mg, 4,8  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h. El disolvente se evaporó para proporcionar un residuo, que se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (10 mg, rendimiento del 19 %). EM (IEN)  $m/z$ : 332,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,93 (s a, 1 H) 8,19 (s a, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,84 - 7,90 (m, 2 H) 7,65 - 7,72 (m, 2 H) 7,36 - 7,42 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 3 H) 4,92 (s, 2 H) 2,22 (s, 3 H); Método A HPLC: TR = 1,37 min, pureza del 99,8 %, método B: TR = 1,31 min, pureza del 100 %.

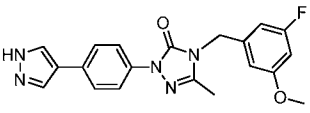
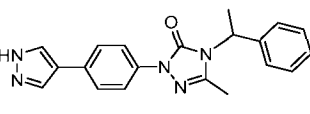
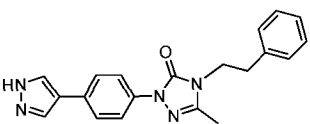
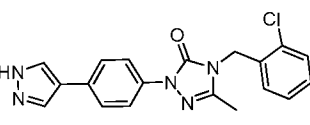
35

40 Los siguientes Ejemplos en la Tabla 4 se fabricaron usando el mismo procedimiento como el mostrado en el Ejemplo 79.

Tabla 4.

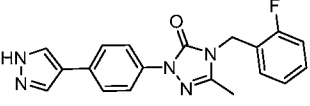
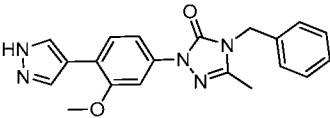
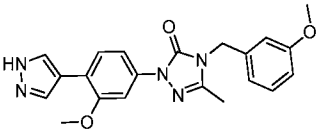
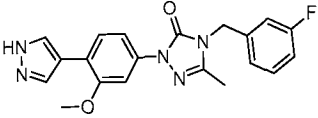
Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CLEM, TR (min) y Pureza	RMN
80		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	362,2	A: 1,39, 99,2 % B: 1,33, 99,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,84 - 7,90 (m, 2 H) 7,65 - 7,73 (m, 2 H) 7,26 - 7,33 (m, 1 H) 6,87 - 6,92 (m, 2 H) 6,85 (d, d=7,84 Hz, 1 H) 4,88 (s, 2 H) 3,32 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H)
81		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluorobencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	350,2	A: 1,40, 94,7 % B: 1,35, 95,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 8,19 (s a, 1 H) 7,93 (s a, 1 H) 7,84 - 7,90 (m, 2 H) 7,63 - 7,73 (m, 2 H) 7,38 - 7,47 (m, 1 H) 7,11 - 7,22 (m, 3 H) 4,93 (s, 2 H) 2,24 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,613
82		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,5-difluorobencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	368,2	A: 1,43, 98,9 % B: 1,37, 98,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,93 (s a, 1 H) 8,19 (s a, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 7,65 - 7,71 (m, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 7,17 - 7,28 (m, 2 H) 4,95 (s, 2 H) 2,26 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -118,032 y - 123,478

(continuación)

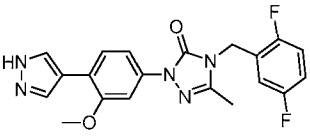
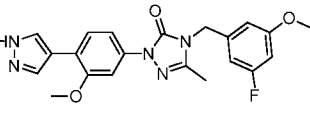
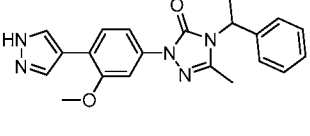
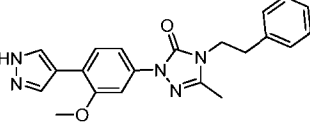
Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLVEM, TR (min) y Pureza	RMN
83		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	380,2	A: 1,46, 98,9 % B: 1,41, 98,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 8,19 (s a, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,84 - 7,90 (m, 2 H) 7,66 - 7,71 (m, 2 H) 6,77 - 6,83 (m, 1 H) 6,68 - 6,75 (m, 2 H) 4,88 (s, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 110,848
84		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-4-(1-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	346,2	A: 1,49, 99,2 % B: 1,44, 98,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H) 8,05 (s a, 2 H) 7,83 - 7,90 (m, 2 H) 7,64 - 7,71 (m, 2 H) 7,36 - 7,43 (m, 4 H) 7,28 - 7,36 (m, 1 H) 5,43 (c, J=7,19 Hz, 1 H) 2,16 (s, 3 H) 1,85 (d, J=7,22 Hz, 3 H)
85		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-4-feniletíl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	346,2	A: 1,41, 100 % B: 1,37, 99,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,07 (s, 2 H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 7,65 - 7,71 (m, 2 H) 7,30 - 7,36 (m, 2 H) 7,19 - 7,28 (m, 3 H) 3,88 (t, J=7,09 Hz, 2 H) 2,96 (t, J=7,03 Hz, 2 H) 1,96 (s, 3 H)
86		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-clorobencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	366,2	A: 1,52, 97,6 % B: 1,49, 95,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1 H) 8,17 (s a, 2 H) 7,83 - 7,93 (m, 2 H) 7,64 - 7,73 (m, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 1 H) 7,29 - 7,41 (m, 2 H) 7,06 - 7,19 (m, 1 H) 4,99 (s, 2 H) 2,21 (s, 3 H)



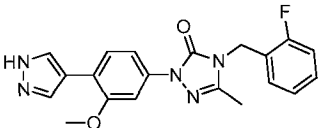
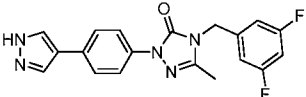
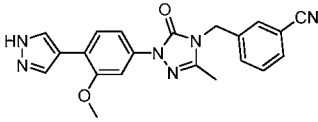
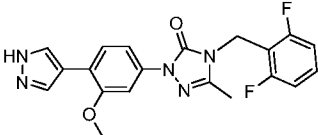
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLVEM, TR (min) y Pureza	RMN
87		2-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-fluorobencil)-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona	350,2	A: 1,38, 98,9 % B: 1,37, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,93 (s a, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 7,65 - 7,71 (m, 2 H) 7,36 - 7,43 (m, 1 H) 7,17 - 7,34 (m, 3 H) 4,96 (s, 2 H) 2,24 (s, 3 H)
88		4-bencil-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	362,2	A: 1,39, 99,5 % B: 1,39, 99,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,06 (s, 2 H) 7,70 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J=8,41, 2,07 Hz, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 7,30 - 7,36 (m, 3 H) 4,93 (s, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H)
89		1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	392,2	A: 1,41, 99,3 % B: 1,40, 99,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,05 (s, 2 H) 7,70 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J=8,41, 2,07 Hz, 1 H) 7,27 - 7,35 (m, 1 H) 6,89 - 6,93 (m, 2 H) 6,86 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 4,90 (s, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H)
90		4-(3-fluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	380,2	A: 1,42, 98,9 % B: 1,41, 99,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,79 (s a, 1 H) 8,05 (s, 2 H) 7,70 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J=8,44, 2,04 Hz, 1 H) 7,41 - 7,49 (m, 1 H) 7,13 - 7,22 (m, 3 H) 4,95 (s, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,862

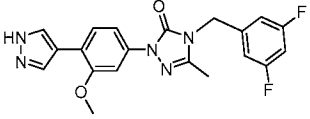
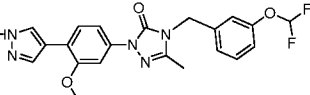
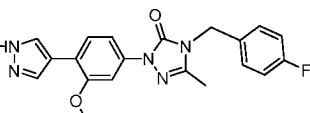
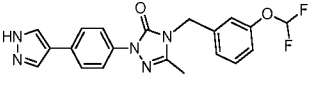
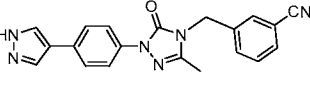
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLVEM, TR (min) y Pureza	RMN
91		4-(2,5-difluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	398,2	A: 1,45, 98,8 % B: 1,43, 99,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,79 (s a, 1 H) 8,05 (s a, 2 H) 7,69 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,47, 2,07 Hz, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 1 H) 7,19 - 7,29 (m, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -118,274, 123,711
92		4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	410,2	A: 1,48, 98,3 % B: 1,47, 98,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,79 (s a, 1 H) 8,05 (s, 2 H) 7,70 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J=8,44, 2,04 Hz, 1 H) 6,81 (dt, J=11,06, 2,28 Hz, 1 H) 6,69 - 6,76 (m, 2 H) 4,90 (s, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111,087
93		1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-4-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	376,2	A: 1,52, 95,0 % B: 1,50, 95,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,05 (s, 2 H) 7,68 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,41, 2,07 Hz, 1 H) 7,42 (s, 4 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 5,45 (c, J=7,17 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 1,88 (s, 3 H)
94		1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-4-fenetil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	376,2	A: 1,45, 94,8 % B: 1,43, 97,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,05 (s, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 7,63 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,47, 2,07 Hz, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 2 H) 7,21 - 7,28 (m, 3 H) 3,85 - 3,93 (m, 5 H) 2,97 (t, J=7,06 Hz, 2 H) 1,97 (s, 3 H)

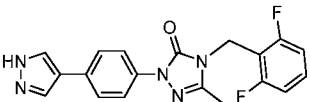
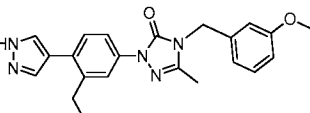
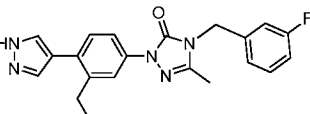
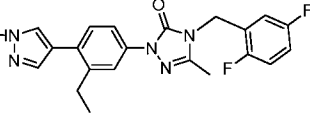
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLVEM, TR (min) y Pureza	RMN
95		4-(2-fluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	380,2	A: 1,43, 95,8 % B: 1,42, 94,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,79 (s a, 1 H) 8,05 (s, 2 H) 7,67 - 7,71 (m, 1 H) 7,64 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,47, 2,07 Hz, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 1 H) 7,33 (td, J=7,70, 1,66 Hz, 1 H) 7,26 - 7,30 (m, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 4,98 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111,087
96		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3,5-difluorobencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	368,2	A: 1,45, 99,0 % B: 1,41, 99,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H) 8,15 (s a, 2 H) 7,84 - 7,92 (m, 2 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,21 (tt, J=9,39, 2,35 Hz, 1 H) 7,02 - 7,11 (m, 2 H) 4,94 (s, 2 H) 2,25 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -109,048
97		3-((1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)metil)benzocnitrilo	387,2	A: 1,28, 98,2 % B: 1,22, 98,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,88 (s a, 1 H) 8,081 (s a, 1 H) 8,04 (s a, 1 H) 7,79 - 7,86 (m, 2 H) 7,66 - 7,72 (m, 2 H) 7,57 - 7,64 (m, 2 H) 7,53 (dd, J=8,44, 2,10 Hz, 1 H) 4,98 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H)
98		4-(2,6-difluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	398,2	A: 1,43, 96,1 % B: 1,38, 96,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,85 (s a, 1 H) 8,13 (s a, 1 H) 7,96 (s a, 1 H) 7,66 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,44 - 7,51 (m, 2 H) 7,11 - 7,21 (m, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -114,249

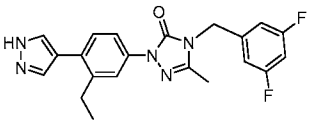
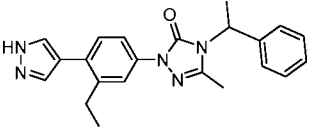
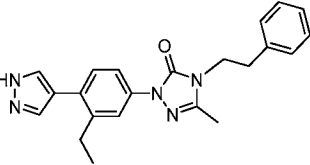
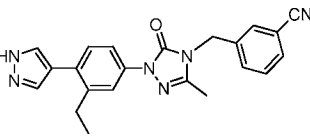
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CL\EM, TR (min) y Pureza	RMN
99		4-(3,5-difluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	398,2	A: 1,50, 98,6 % B: 1,45, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,05 (s, 2 H) 7,69 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,47, 2,07 Hz, 1 H) 7,17 - 7,26 (m, 1 H) 7,08 (dd, J=8,35, 2,20 Hz, 2 H) 4,94 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -109,039
100		4-(3-(difluorometoxi)bencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	428,2	A: 1,52, 96,6 % B: 1,48, 96,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,05 (s, 2 H) 7,69 (d, J=8,47 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,47, 2,07 Hz, 1 H) 7,41 - 7,48 (m, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 3 H) 7,06-7,44 (t, J=73,6, 1 H) 4,94 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -82,026
101		4-(4-fluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	380,2	A: 1,45, 99,8 % B: 1,40, 99,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,88 (s a, 1 H) 8,12 (s a, 1 H) 7,96 (s a, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,53 (dd, J=8,47, 2,07 Hz, 1 H) 7,36 - 7,42 (m, 2 H) 7,18 - 7,27 (m, 2 H) 4,91 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -114,628
102		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-(difluorometoxi)bencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	398,2	A: 1,49, 99,4 % B: 1,46, 98,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,90 (s a, 1 H) 8,19 (s a, 1 H) 7,95 (s a, 1 H) 7,89 (m, 2 H) 7,63 - 7,73 (m, 2 H) 7,41 - 7,48 (m, 1 H) 7,10 - 7,21 (m, 3 H) 7,06-7,44 (t, J=73,6, 1 H) 4,94 (s, 2 H) 2,24 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -81,572
103		3-((1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)metil) benzonitrilo	357,2	A: 1,24, 99,2 % B: 1,20, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,89 (s, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 7,81 (d, J=7,59 Hz, 1 H) 7,65 - 7,71 (m, 3 H) 7,56 - 7,63 (m, 1 H) 4,98 (s, 2 H) 2,25 (s, 3 H)

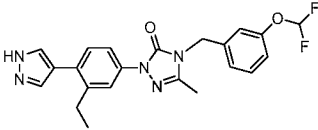
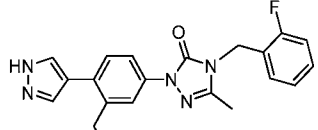
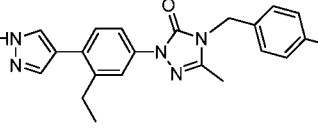
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLEM, TR (min) y Pureza	RMN
104		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,6-difluorobencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	368,2	A: 1,37, 100 % B: 1,34, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,92 (s a, 1 H) 8,18 (s a, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,78 - 7,86 (m, 2 H) 7,61 - 7,70 (m, 2 H) 7,47 (tt, J=8,42, 6,64 Hz, 1 H) 7,09 - 7,20 (m, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 2,27 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -114,244
105		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	390,3	A: 1,54, 99,6 % B: 1,50, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7,90 (s a, 1 H) 7,83 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 7,82 (dd, J=8,41, 2,32 Hz, 1 H) 7,77 (s a, 1 H) 7,38 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 1 H) 6,88 - 6,92 (m, 2 H) 6,83 - 6,87 (m, 1 H) 4,88 (s, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 2,73 (c, J=7,47 Hz, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 1,14 (t, J=7,53 Hz, 3 H)
106		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluorobencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	378,2	A: 1,56, 98,8 % B: 1,52, 99,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 7,83 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,78 (s a, 2 H) 7,75 (dd, J=8,41, 2,32 Hz, 1 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,38 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 3 H) 4,94 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,49 Hz, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 1,14 (t, J=7,53 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112,604
107		4-(2,5-difluorobencil)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	396,2	A: 1,59, 99,7 % B: 1,55, 99,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,96 (s a, 1 H) 7,82 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,80 (s a, 2 H) 7,73 (dd, J=8,44, 2,35 Hz, 1 H) 7,29 - 7,40 (m, 2 H) 7,16 - 7,28 (m, 2 H) 4,95 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,53 Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 1,10 - 1,17 (t, J=7,53 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -118,026, 123,469

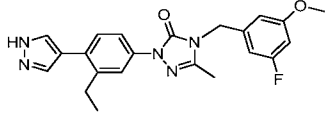
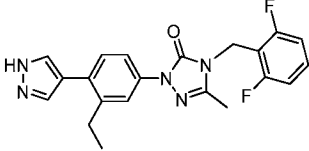
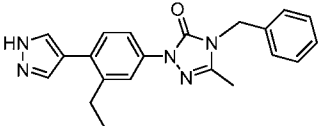
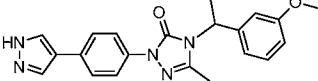
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLVEM, TR (min) y Pureza	RMN
108		4-(3,5-difluorobencil)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	396,2	A: 1,61, 97,9 % B: 1,57, 98,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s a, 1 H) 7,83 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,80 (s a, 2 H) 7,75 (dd, J=8,41, 2,32 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,21 (tt, J=9,40, 2,34 Hz, 1 H) 7,00 - 7,12 (m, 2 H) 4,94 (s, 2 H) 2,69 - 2,79 (c, J=7,53 Hz, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 1,10 - 1,18 (t, J=7,53 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -109,034
109		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-4-(1-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	374,3	A: 1,66, 97,7 % B: 1,62, 91,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,97 (s a, 1 H) 7,82 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,78 (s, 2 H) 7,72 (dd, J=8,47, 2,32 Hz, 1 H) 7,27 - 7,42 (m, 6 H) 5,43 (c, J=7,17 Hz, 1 H) 2,72 (c, J=7,47 Hz, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 1,85 (d, J=7,2 Hz, 3 H) 1,14 (t, J=7,53 Hz, 3 H)
110		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-4-fenetíl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	374,3	A: 1,58, 96,8 % B: 1,55, 97,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,97 (s a, 1 H) 7,80 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 0,80 (s a, 2 H) 7,73 (dd, J=8,41, 2,32 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,29 - 7,34 m 2 H) 7,24 - 7,27 m, 1 H) 7,21 d, J=6,71 Hz, 2 H) 3,87 (t, J=7,09 Hz, 2 H) 2,96 (t, J=7,03 Hz, 2 H) 2,72 (c, J=7,53 Hz, 2 H) 1,95 (s, 3 H) 1,12 (t, J=7,53 Hz, 3 H)
111		3-((1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il) metil)benzonitrilo	385,2	A: 1,38, 99,8 % B: 1,34, 98,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s a, 1 H) 7,79 - 7,86 (m, 4 H) 7,75 (dd, J=8,41, 2,32 Hz, 1 H) 7,57 - 7,70 (m, 3 H) 7,39 (s, 1 H) 4,98 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,53 Hz, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 1,11 - 1,17 (t, J=7,53 Hz, 3 H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLVEM, TR (min) y Pureza	RMN
112		4-(3-(difluorometoxi) bencil)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	426,2	A: 1,63, 99,7 % B: 1,58, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,97 (s a, 1 H) 7,90 (s a, 1 H) 7,83 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,77 (s a, 1 H) 7,76 (dd, J=8,41, 2,32 Hz, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,39 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,12 - 7,20 (m, 3 H) 7,06-7,48 (t, J=74 Hz, 1 H) 4,94 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,47 Hz, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 1,12 - 1,18 (t, J=7,53 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -82,016
113		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-fluorobencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	378,2	A: 1,58, 99,8 % B: 1,53, 99,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s a, 1 H) 7,83 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,78 (s a, 2 H) 7,74 (dd, J=8,44, 2,35 Hz, 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H) 7,14 - 7,35 (m, 3 H) 4,96 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,47 Hz, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 1,11 - 1,17 (t, J=7,53 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -118,191
114		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(4-fluorobencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	378,2	A: 1,57, 99,8 % B: 1,52, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,98 (s a, 1 H) 7,83 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,78 (s a, 2 H) 7,75 (dd, J=8,47, 2,32 Hz, 1 H) 7,36 - 7,42 (m, 3 H) 7,21 (t, J=8,91 Hz, 2 H) 4,90 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,53 Hz, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 1,10 - 1,18 (t, J=7,53 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -114,625

(continuación)

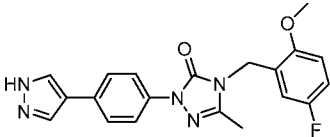
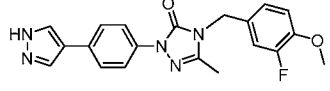
Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CL\EM, TR (min) y Pureza	RMN
115		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	408,3	A: 1,61, 95,4 % B: 1,57, 97,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,86 (s a, 1 H) 7,83 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,78 (s a, 2 H) 7,76 (dd, J=8,44, 2,35 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 6,80 (dt, J=11,07, 2,27 Hz, 1 H) 6,68 - 6,75 (m, 2 H) 4,88 (s, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 2,73 (c, J=7,53 Hz, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 1,14 (t, J=7,53 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -110,833
116		4-(2,6-difluorobencil)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	396,2	A: 1,54, 99,4 % B: 1,49, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,96 (s a, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,69 (dd, J=8,44, 2,35 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,47 (tt, J=8,40, 6,72 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,15 (t, J=8,22 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,47 Hz, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 1,14 (t, J=7,50 Hz, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -114,255
117		4-bencil-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	360,2	A: 1,53, 98,9 % B: 1,49, 99,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,99 (s a, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,83 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,44, 2,35 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,36 - 7,43 (m, 3 H) 7,27 - 7,35 (m, 3 H) 4,92 (s, 2 H) 2,73 (c, J=7,47 Hz, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 1,14 (t, J=7,50 Hz, 3 H)
118		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-(3-metoxifenil)etil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	376,3	A: 1,49, 100 % B: 1,57, 99,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 8,19 (s a, 1 H) 7,93 (s a, 1 H) 7,87 (m, 2 H) 7,58 - 7,71 (m, 2 H) 7,24 - 7,36 (m, 1 H) 6,86 - 7,00 (m, 3 H) 5,39 (c, J=7,15 Hz, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 1,85 (d, J=7,28 Hz, 3 H); [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +42 (c 0,1, MeOH)



(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLEM, TR (min) y Pureza	RMN
119		1-(4-(1 H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-(3-metoxifenil)etil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	376,3	A: 1,52, 99,6 % B: 1,58, 99,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 8,19 (s a, 1 H) 7,93 (s a, 1 H) 7,87 (m, 2 H) 7,58 - 7,71 (m, 2 H) 7,24 - 7,36 (m, 1 H) 6,86 - 7,00 (m, 3 H) 5,39 (c, J=7,15 Hz, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 1,85 (d, J=7,28 Hz, 3 H); [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> = -40 (c 0,1, MeOH)
120		1-(4-(1 H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3,5-dimetoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	378,2	A: 1,39, 99,5 % B: 1,38, 97,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1 H), 8,35 (s, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 6,53 (d, J=2,3 Hz, 2H), 6,48 - 6,44 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,74 (s, 6H)
121		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(4-fluoro-3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	380,2	A: 1,49, 99,0 % B: 1,47, 99,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,93 (s, 1 H) 8,19 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 6,84 (ddd, J=2,1, 4,3, 8,3 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 136,659
122		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-fluoro-3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	380,2	A: 1,42, 100 % B: 1,43, 99,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1 H) 8,30 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 6,88 - 6,74 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,84 (s, 3H) 2,24 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 140,982

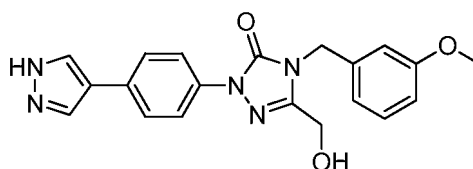
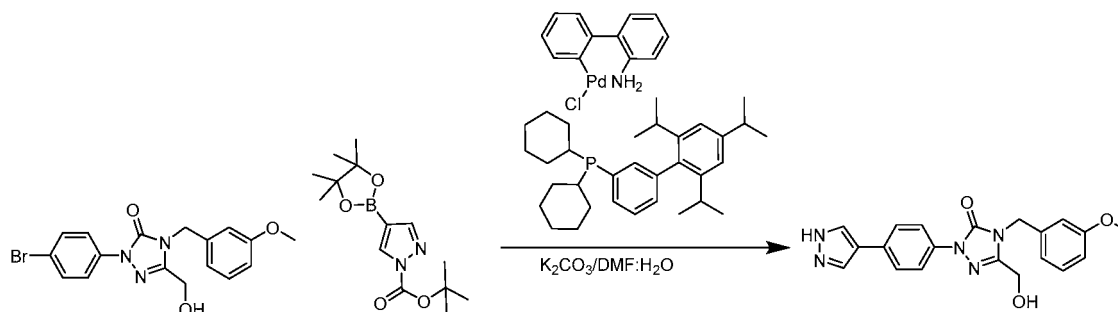
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CLVEM, TR (min) y Pureza	RMN
123		1-(4-(1 H-pirazol-4-il) fenil)-4-(5-fluoro-2-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	380,2	A: 1,49, 100 % B: 1,50, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,93 (s, 1 H), 8,19 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,66 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -123,604
124		1-(4-(1 H-pirazol-4-il) fenil)-4-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	380,2	A: 1,42, 99,8 % B: 1,40, 99,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,06 (s, 2H), 7,86 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,67 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,10-7,24 (m, 3H), 4,83 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -74,692 y -134,711

**Ejemplo 125**

1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(hidroximetil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

5

*Preparación de 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(hidroximetil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona*

10

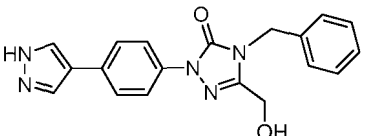
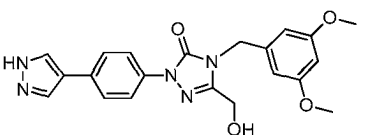
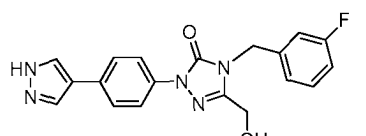
Una mezcla de 1-(4-bromofenil)-3-(hidroximetil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (50 mg, 0,128 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53,1 mg, 0,384 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (45,2 mg, 0,154 mmol) en DMF (2 ml) y agua (0,2 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 10 min. Se añadió un precatalizador XPHOS de 2<sup>a</sup> generación (3,0 mg, 3,8 μmol) y la mezcla de reacción a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se evaporó. El residuo se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(hidroximetil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (14 mg, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 378,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm

15

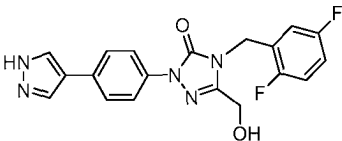
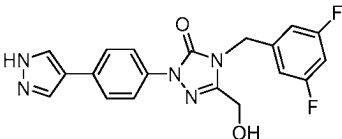
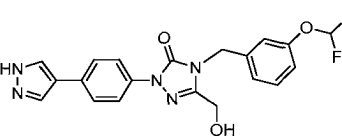
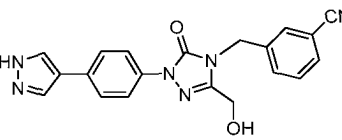
12,95 (s a, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,84 - 7,91 (m, 2 H) 7,65 - 7,73 (m, 2 H) 7,28 (t,  $J=7,91$  Hz, 1 H) 6,81 - 6,96 (m, 3 H) 5,80 (t,  $J=5,6$  Hz, 1 H) 4,95 (s, 2 H) 4,43 (d,  $J=5,84$  Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H); TR HPLC = 1,16 min, 99,4 % (Método A); TR = 1,23 min, 99,0 % (Método B).

5 Los siguientes Ejemplos en la Tabla 5 se fabricaron usando el mismo procedimiento como el mostrado en el Ejemplo 125.

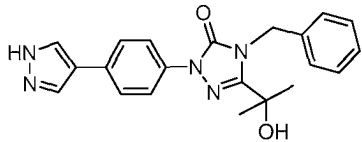
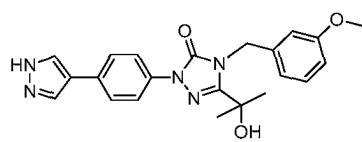
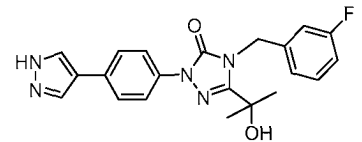
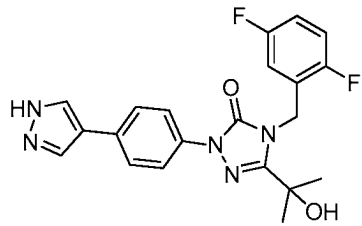
Tabla 5.

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CLEM, TR (min) y Pureza	RMN
126		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	348,2	A: 1,12, 99,7 % B: 1,20, 98,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,88 (d, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,70 (d, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,34 - 7,40 (m, 4 H) 7,28 - 7,33 (m, 1 H) 5,80 (t, $J=5,6$ Hz, 1 H) 4,98 (s, 2 H) 4,42 (d, $J=5,84$ Hz, 2 H)
127		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3,5-dimetoxibencil)-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	408,3	A: 1,26, 94,0 % B: 1,31, 96,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,84 - 7,90 (m, 2 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 6,50 (d, $J=2,20$ Hz, 2 H) 6,42 - 6,46 (m, 1 H) 5,80 (t, $J=5,80$ Hz, 1 H) 4,90 (s, 2 H) 4,43 (d, $J=5,84$ Hz, 2 H) 3,72 (s, 6 H)
128		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluorobencil)-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	366,2	A: 1,24, 100 % B: 1,29, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,83 - 7,90 (m, 2 H) 7,66 - 7,73 (m, 2 H) 7,42 (td, $J=8,09, 6,21$ Hz, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,10 - 7,18 (m, 1 H) 5,80 (t, $J=5,80$ Hz, 1 H) 4,99 (s, 2 H) 4,45 (d, $J=5,84$ Hz, 2 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -118,277

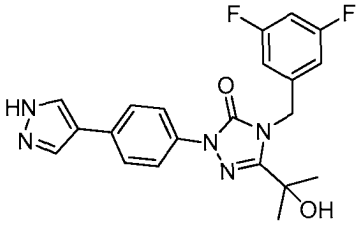
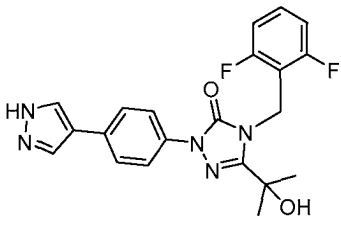
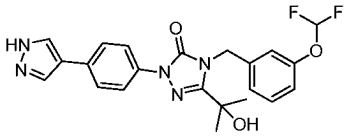
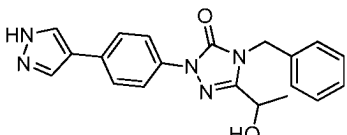
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLVEM, TR (min) y Pureza	RMN
129		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,5-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	384,2	A: 1,25, 100 % B: 1,30, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 1 H) 7,12 - 7,26 (m, 2 H) 5,80 (t, J=5,80 Hz, 1 H) 5,03 (s, 2 H) 4,45 (d, J=5,84 Hz, 2 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -118,273, -123,748
130		1-(4-(1H-pirrazol-4-il)fenil)-4-(3,5-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	384,2	A: 1,30, 100 % B: 1,33, 97,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,83 - 7,90 (m, 2 H) 7,66 - 7,74 (m, 2 H) 7,19 (tt, J=9,40, 2,34 Hz, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 5,79 (t, J=5,84 Hz, 1 H) 4,99 (s, 2 H) 4,45 (d, J=5,84 Hz, 2 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -109,550
131		1-(4-(1H-pirrazol-4-il)fenil)-4-(3-(difluorometoxi)bencil)-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	414,2	A: 1,34, 97,1 % B: 1,39, 97,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,84 - 7,91 (m, 2 H) 7,66 - 7,73 (m, 2 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,03 - 7,15 (m, 1 H) 5,79 (t, J=5,84 Hz, 1 H) 4,99 (s, 2 H) 4,45 (d, J=5,84 Hz, 2 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -81,910
132		3-((1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(hidroximetil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)metil)benzonitrilo	373,2	A: 1,13, 98,1 % B: 1,17, 98,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 3 H) 7,77 - 7,81 (m, 1 H) 7,66 - 7,74 (m, 3 H) 7,56 - 7,62 (m, 1 H) 5,79 (t, J=5,77 Hz, 1 H) 5,03 (s, 2 H) 4,47 (d, J=5,77 Hz, 2 H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLEM, TR (min) y Pureza	RMN
133		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	376,2	A: 1,44, 96,6 % B: 1,49, 94,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,86 - 7,91 (m, 2 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,32 - 7,38 (m, 2 H) 7,24 - 7,31 (m, 3 H) 5,78 (s, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 1,45 (s, 6 H)
134		1-(4-(1 H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	406,2	A: 1,44, 96,4 % B: 1,50, 97,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,84 - 7,92 (m, 2 H) 7,65 - 7,73 (m, 2 H) 7,27 (dd, J=8,97, 7,59 Hz, 1 H) 6,77 - 6,89 (m, 3 H) 5,79 (s, 1 H) 5,19 (s, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 1,46 (s, 6 H)
135		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluorobencil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	394,2	A: 1,44, 93,8 % B: 1,48, 93,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12,94 (s a, 1H) 8,20 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,89 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 3H), 5,80 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 1,48 (s, 6H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 113,235
136		1-(4-(1 H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,5-difluorobencil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	412,2	A: 1,46, 100 % B: 1,49, 99,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s a, 1H) 8,20 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,88 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,71 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,31 (dt, J=4,5, 9,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 7,01 (ddd, J=3,0, 5,7, 8,9 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 1,49 (s, 6H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 118,235, - 124,101

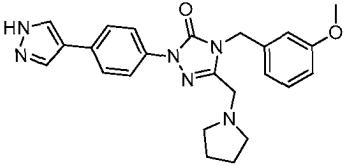
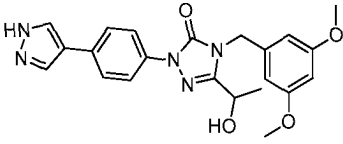
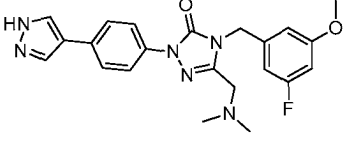
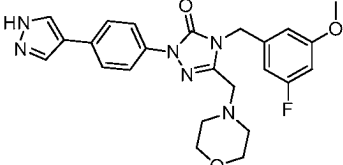
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLVEM, TR (min) y Pureza	RMN
137		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3,5-difluorobencil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	412,2	A: 1,51, 100 % B: 1,55, 99,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1H) 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 7,04 (d, J=6,6 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 1,50 (s, 6H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -109,747
138		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,6-difluorobencil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	412,2	A: 1,40, 98,3 % B: 1,44, 98,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1H) 8,20 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,85 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 1,44 (s, 6H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -115,308
139		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-(difluorometoxi)bencil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	442,3	A: 1,53, 98,8 % B: 1,56, 97,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s a, 1H) 8,20 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,85 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,42 - 7,38 (t, J=15,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,03 (m, 4H), 5,81 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 1,44 (s, 6H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -81,596
140		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-3-(1-hidroxi-etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	362,2	A: 1,33, 100 % B: 1,31, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12,94 (s, 1H) 8,07 (s, 2H) 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,41 - 7,26 (m, 5H), 5,85 (d, J=6,1 Hz, 1H), 5,04 (c, J=16 Hz, 2H), 4,68 (t, J=6,3 Hz, 1H), 1,42 (d, J=6,5 Hz, 3H); [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -130° (c 0,1, MeOH)

(continuación)

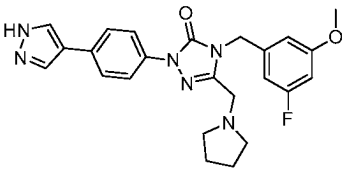
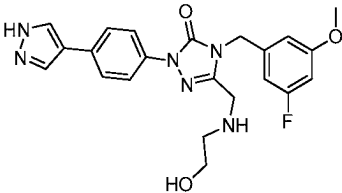
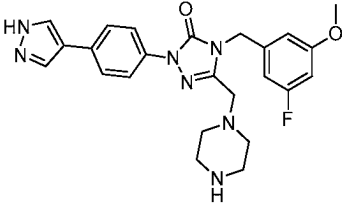
Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLEM, TR (min) y Pureza	RMN
141		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-3-(1-hidroxi-etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	362,2	A: 1,33, 96,1 % B: 1,31, 96,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12,94 (s, 1 H) 8,07 (s, 2 H) 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,41 - 7,26 (m, 5H), 5,85 (d, J=6,1 Hz, 1H), 5,04 (c, J=16 Hz, 2 H), 4,68 (t, J=6,3 Hz, 1H), 1,42 (d, J=6,5 Hz, 3H)
142		1-(4-(1 H-pirazol-4-il)fenil)- 3-((dimetilamino)metil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	405,3	A: 1,67, 98,5 % B: 1,02, 96,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1 H) 8,20 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 2H), 7,28 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 2,21 (s, 6H)
143		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)- 3-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	447,3	A: 1,55, 98,9 % B: 1,17, 98,9 %	RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1 H) 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,40 (s a, 4H), 2,37 (s a, 4H)
144		1-(4-(1 H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)- 3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	396,2	A: 1,32, 97,1 % B: 1,31, 98,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s, 1 H) 8,20 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,90 - 7,94 (m, 2H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 6,82 - 6,71 (m, 3H), 5,80 (t, J=5,8 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,45 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111,306
145		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(2-hidroxi-propan-2-il)- 1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	424,3	A: 1,49, 98,4 % B: 1,53, 98,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12,99 (s, 1 H) 8,20 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 6,82 - 6,71 (m, 3H), 5,80 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111,050

(continuación)

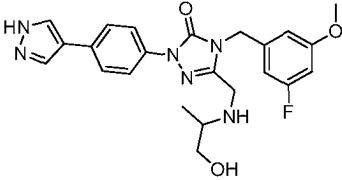
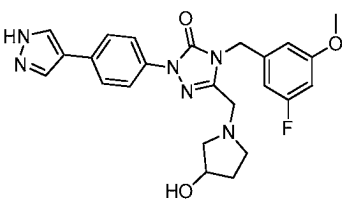
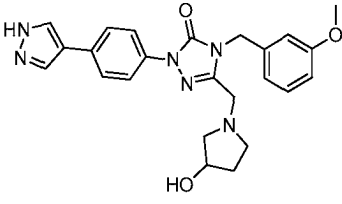
Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLEM, TR (min) y Pureza	RMN
146		1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)-4-(3-metoxibencil)- 3-(pirrolidin-1-ilmetil)- 1H-1,2,4- triazol-5(4H)-ona	431,3	A: 1,84, 100 % B: 1,03, 99,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,45 (s, 1 H), 8,09 (s, 2H), 7,91 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,73 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,32 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,83 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,76 (s, 3 H), 3,59 (s, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 2,04 (s, 2 H), 1,92 (s, 2 H)
147		1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)-4-(3,5-dimetoxibencil)- 3-(1-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	422,3	A: 1,34, 100 % B: 1,36, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,91 (s, 1 H) 8,08 (s, 2 H) 7,89 - 7,86 (m, 2H), 7,70 - 7,68 (m, 2H), 6,49-6,44 (m, 3H), 5,88 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,93 (c, J=16 Hz, 2 H), 4,72-4,65 (m, 1H), 3,73 (s, 6H) 1,42 (d, J=6,5 Hz, 3H)
148		1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)- 3-((dimetilamino) metil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	423,3	A: 1,68 100 % B: 1,01, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12,94 (s, 1 H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,73 - 6,78 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 2,20 (s, 6 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 111,383
149		1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)- 3-(morfolinometil)- 1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	465,3	A: 1,52 100 % B: 1,24, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1 H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,73 - 6,80 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,34-3,37 (m, 4 H), 2,32-2,37 (m, 4 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 111,614



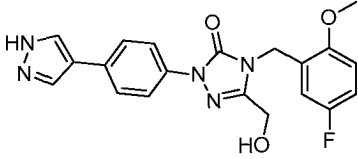
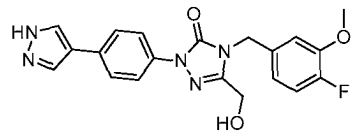
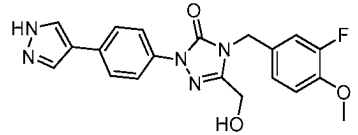
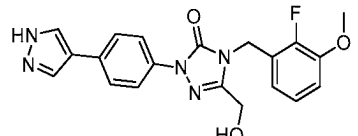
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLVEM, TR (min) y Pureza	RMN
150		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	449,3	A: 1,86 99,7 % B: 1,08, 97,6 %.	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,95 (s, 1 H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,74 - 6,78 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,46-2,50 (m, 4 H), 1,62-1,69 (m, 4 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 111,610
151		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(((2-hidroxietil)amino)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	439,3	A: 1,21 96,0 % B: 0,96, 98,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,30 (s, 2 H), 8,08 (s, 2H), 7,89 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,75 - 6,84 (m, 3H), 4,95 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 2 H), 3,16-3,22 (m, 2 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 110,771
152		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(piperazin-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	464,3	A: 1,01 92,9 % B: 1,00, 92,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,06 (s, 2H), 7,86 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,73-6,78 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,52 (s a, 4H), 2,30 (s a, 4H) 1,89 (s, 1H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 111,620

(continuación)

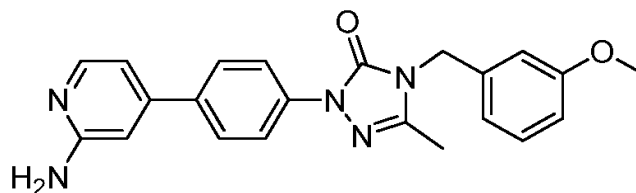
Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLEM, TR (min) y Pureza	RMN
153		1-(4-(1 H-pirazol-4-il) fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(((1-hidroxiopropan-2-il) amino)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	453,3	A: 1,32, 99,0 % B: 1,00, 97,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1 H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 2H), 6,76-6,78 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 4,54 (t, J=5,2 Hz, 1H) 3,76 (s, 3H) 3,71 (s, 2H) 3,23-3,26 (m, 2H) 2,60-2,67 (M, 1H) 2,12-2,19 (m, 1H) 0,89-0,91 (d, J=6,4, 3H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111,248
155		1-(4-(1 H-pirazol-4-il) fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(((3-hidroxipirrolidin-1-il) metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	465,3	A: 1,40, 100 % B: 1,01, 98,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1H) 8,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H) 7,86 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,73-6,79 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,71(d, J=4,4 Hz, 1H), 4,11-4,12 (d, J=2,4, 1 H) 3,75 (s, 3H), 3,56-(s, 2H) 2,74- 2,78 m., 1H), 2,55-2,59 (m, 1H) 2,46-2,49(m, 1H), 2,34-2,35 (m, 1H) 1,85-1,90 (m, 1H), 1,52-1,54 (m, 1H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111,412
156		1-(4-(1 H-pirazol-4-il) fenil)-3-(((3-hidroxipirrolidin-1-il) metil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	447,3	A: 1,32, 99,1 % B: 0,94, 96,9 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,06 (s, 2H), 7,86 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,25 (t, J=7,6, 1H), 6,73-6,79 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,71(d, J=4,4 Hz, 1H), 4,11-4,12 (d, J=2,4, 1 H) 3,75 (s, 3H), 3,56-(s, 2H) 2,74-2,78 m., 1H), 2,55-2,59 (m, 1H) 2,46-2,49(m, 1H), 2,34-2,35 (m, 1H) 1,85-1,90 (m, 1H), 1,52-1,54 (m, 1H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLEM, TR (min) y Pureza	RMN
157		1-(4-(1 H-pirazol-4-il) fenil)-4-(5-fluoro-2-metoxibencil)- 3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	396,2	A: 1,91, 100 % B: 1,25, 98,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,72 - 7,68 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 6,90 (dd, J=3,0, 9,1 Hz, 1H), 5,84 (t, J=5,4 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,46 (d, J=4,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 123,794
158		1-(4-(1 H-pirazol-4-il) fenil)-4-(4-fluoro-3-metoxibencil)- 3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	396,2	A: 1,17, 98,6 % B: 1,23, 98,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (dd, J=8,3, 11,5 Hz, 1H), 6,91 (ddd, J=2,0, 4,3, 8,3 Hz, 1H), 5,84 (t, J=5,4 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,46 (d, J=4,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 136,838
159		1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)-4-(3-fluoro-4-metoxibencil)- 3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	396,2	A: 1,12, 100 % B: 1,23, 97,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 5,82 (t, J=5,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,46 (d, J=4,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 135,115
160		1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)-4-(2-fluoro-3-metoxibencil)- 3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	396,2	A: 1,12, 100 % B: 1,18, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,94 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,86 - 6,78 (m, 1H), 5,75 (t, J=5,7 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,46 (d, J=4,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm - 141,141

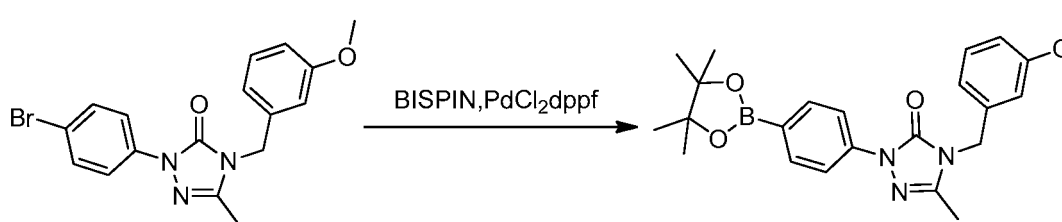
**Ejemplo 161**

1-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

**Ejemplo 161a**

5

Preparación de 4-(3-metoxibencil)-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



10

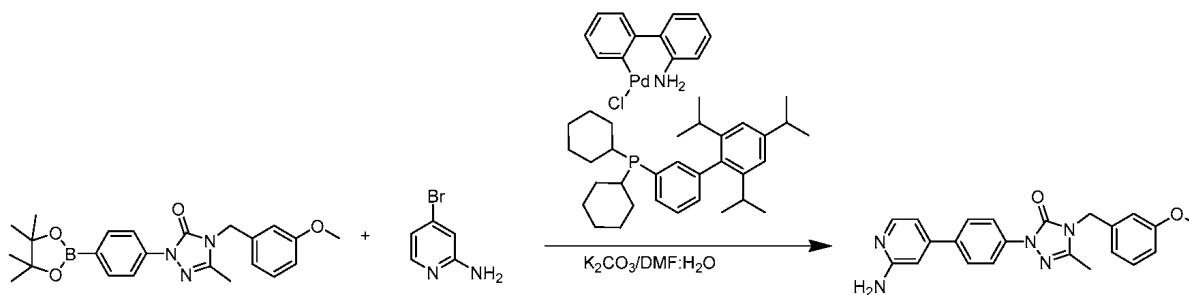
Una mezcla de 1-(4-bromofenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (200 mg, 0,534 mmol), acetato potásico (131 mg, 1,34 mmol) y bis(catecolato)diboro (147 mg, 0,615 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 20 min. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (11,73 mg, 0,016 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y los disolventes se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de color oscuro. El residuo se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y salmuera. La capa de acetato de etilo se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida [gradiente de acetato de etilo al 5-20 %/éter de pet.] para proporcionar 4-(3-metoxibencil)-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (190 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 422 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,98 - 7,93 (m, 2 H) 7,76 - 7,73 (d, *J*=11,6 Hz, 2 H) 7,32-7,27 (m, 1 H) 6,90 - 6,83 (m, 3 H) 3,92 (s, 2H) 3,74 (s, 3H) 1,99 (s, 3H) 1,07 (s, 12H).

15

20

**Ejemplo 161**

25 Preparación de 1-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



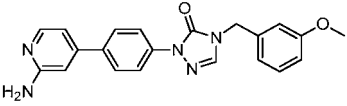
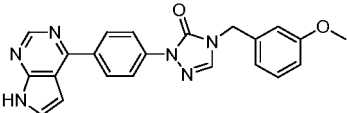
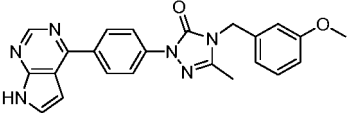
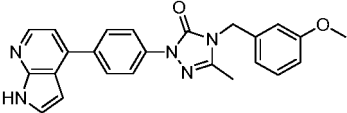
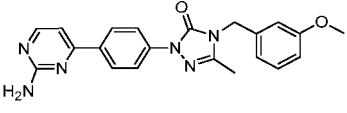
30

Una mezcla de 4-bromopiridin-2-amina (50 mg, 0,289 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 mg, 0,867 mmol) y 4-(3-metoxibencil)-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (146 mg, 0,347 mmol) en DMF (2 ml) y agua (0,2 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 10 min. Se añadió un precatalizador XPHOS de 2<sup>a</sup> generación (6,8 mg, 8,7 μmol) y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (3 mg, rendimiento del 2 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 388 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,18 - 8,08 (m, 2H), 8,02 (d, *J*=6,7 Hz, 1H), 7,94 - 7,84 (m, 2H), 7,70 (s, 2 H) 7,31 (dd, *J*=7,6, 9,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J*=1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,94 - 6,82 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); TR HPLC = 1,57, 99,5 % (Método A); TR = 1,27 min, 100 % (Método B).

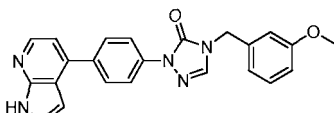
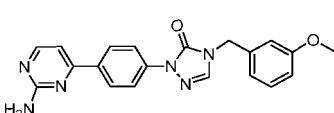
40

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 6 se fabricaron usando el mismo procedimiento como el mostrado en el Ejemplo 161.

Tabla 6.

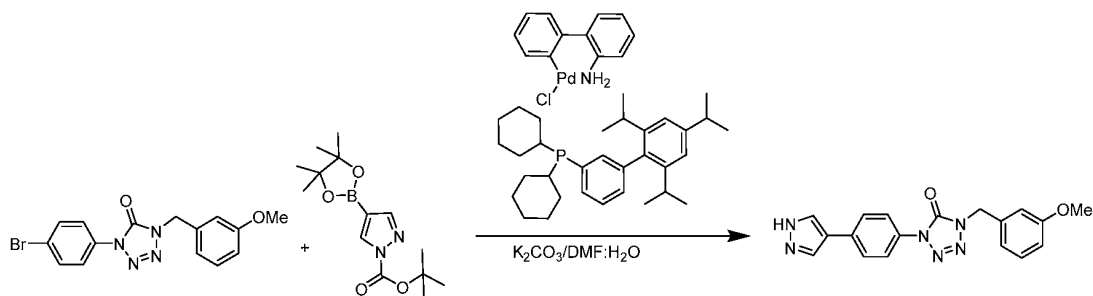
Tabla 6 Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CL\EM, TR (min) y Pureza	RMN
162		1-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	374,3	A: 1,47, 95,3 % B: 1,16, 95,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,40 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,97 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,31 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 3H), 6,80 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,76 (s, 3H)
163		1-(4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	399,2	A: 1,47, 96,7 % B: 1,31, 97,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,25 (s, 1 H), 8,83 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,7 Hz, 2H), 8,15 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,66 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,00 - 6,86 (m, 4H), 4,89 (s, 2H), 3,76 (s, 3H)
164		1-(4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	413,3	A: 1,56, 100 % B: 1,25, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,25 (s, 1 H), 8,82 (s, 1H), 8,34 - 8,31 (m, 2H), 8,16-8,13 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,97-6,95(m, 1H), 6,91-6,89 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)
165		1-(4-(1 H-pirrolo [2,3-b]piridin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	412,3	A: 1,75, 98,0 % B: 1,36, 96,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,84 (s, 1 H), 8,30 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,90 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,57 (t, J=2,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,24 (d, J=5,0 Hz, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 3H), 6,68 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,75 (s, 3 H), 2,26 (s, 3H)
166		1-(4-(2-aminopirimidin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	389,3	A: 1,52, 100 % B: 1,22, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,38 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,12 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,59 (s, 2 H), 7,38 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 6,94 - 6,82 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 3,74 (s, 3 H), 2,25 (s, 3H)

(continuación)

Tabla 6 Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CL\EM, TR (min) y Pureza	RMN
169		1-(4-(1H-pirrol-2-yl)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	398,2	A: 1,60, 98,2 % B: 1,28, 98,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,84 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,89 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,56 (t, J=2,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J=5,0 Hz, 1H), 6,90 - 6,97 (m, 3H), 6,67-6,68 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,75 (s, 3H)
170		1-(4-(2-aminopirimidin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	375,2	A: 1,40, 99,8 % B: 1,14, 99,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,09 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,37 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,28 (t, J=8 Hz, 1H), 6,89-6,96 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 3,75 (s, 3H)

**Ejemplo 172**

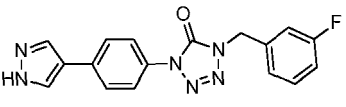
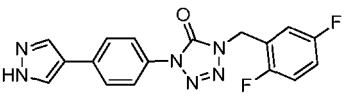
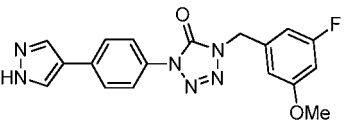
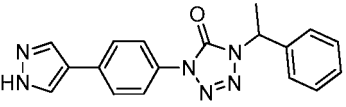
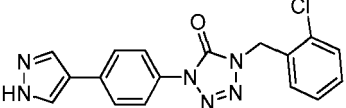
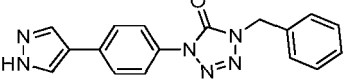
## 5 Preparación 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona



Una solución de 1-(4-bromofenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona añadida (60 mg, 0,166 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (68,9 mg, 0,498 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (58,6 mg, 0,199 mmol) en DMF (2 ml) y agua (0,2 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 10 min. Se añadió un precatalizador XPHOS de 2<sup>a</sup> generación (3,9 mg, 5,0 μmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el residuo que se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con salmuera. La capa de DCM se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona (0,051 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 349,2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,03 (s a, 1 H) 8,28 (s a, 1 H) 8,00 (s a, 1 H) 7,74 - 7,87 (m, 4 H) 7,26 - 7,36 (m, 1 H) 6,88 - 7,01 (m, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 3,76 (s, 3 H); TR HPLC = 1,48, 99,3 % (Método A); TR = 1,50 min, 99,7 % (Método B).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 7 se fabricaron usando el mismo procedimiento como el mostrado en el Ejemplo 172.

Tabla 7.

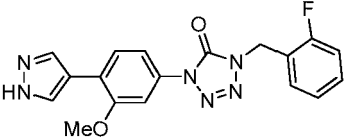
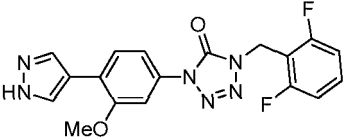
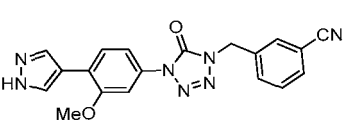
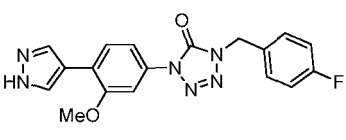
Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método CL\EM, TR (min) y Pureza	RMN
173		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluorobencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona	337,2	A: 1,50, 94,9 %  B: 1,52, 94,4 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,02 (s a, 1 H) 8,13 (s a, 2 H) 7,76 - 7,87 (m, 4 H) 7,41 - 7,49 (m, 1 H) 7,16 - 7,31 (m, 3 H) 5,26 (s, 2 H)
174		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,5-difluorobencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona	355,2	A: 1,51, 94,4 %  B: 1,52, 94,2 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,03 (s a, 1 H) 8,28 (s a, 1 H) 8,00 (s a, 1 H) 7,76 - 7,86 (m, 4 H) 7,23 - 7,47 (m, 3 H) 5,27 (s, 2 H)
175		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona	367,2	A: 1,56, 100 %  B: 1,58, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,03 (s a, 1 H) 8,28 (s a, 1 H) 7,99 (s a, 1 H) 7,75 - 7,87 (m, 4 H) 6,76 - 6,87 (m, 3 H) 5,21 (s, 2 H) 3,77 (s, 3 H)
176		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-feniletil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona	333,2	A: 1,61, 100 %  B: 1,62, 99,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,02 (s a, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 4 H) 7,37 - 7,46 (m, 4 H) 7,31 - 7,36 (m, 1 H) 5,57 (c, J=7,13 Hz, 1 H) 1,85 (d, J=7,15 Hz, 3 H)
177		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-clorobencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona	353,2	A: 1,61, 97,5 %  B: 1,62, 96,0 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,03 (s a, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,82 (d, J=1,00 Hz, 4 H) 7,53 - 7,57 (m, 1 H) 7,47 - 7,51 (m, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 2 H) 5,30 (s, 2 H)
178		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-1H-tetrazol-5(4H)-ona	319,2	A: 1,47, 99,7 %  319,2 B: 1,49, 99,7 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,01 (s a, 1 H) 8,29 (s a, 1 H) 8,00 (s a, 1 H) 7,76 - 7,87 (m, 4 H) 7,28 - 7,45 (m, 5 H) 5,24 (s, 2 H)

(continuación)

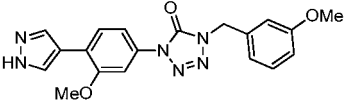
Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CLLEM, TR (min) y Pureza	RMN
179		1-bencil-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il) fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona	349,2	A: 1,59, 98,7 % B: 1,57, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,96 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,83 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J=8,35, 2,07 Hz, 1 H) 7,41 - 7,44 (m, 4 H) 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 5,25 (s, 2 H) 3,94 (s, 3 H)
180		1-(3-fluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona	367,2	A: 1,62, 99,7 % B: 1,59, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 11,73 (s, 1H) 8,02 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,67-7,73 (m, 3H), 7,57 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 6,85-6,91 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 3,75 (s, 3 H), 2,25 (s, 3H)
181		1-(2,5-difluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona	385,2	A: 1,62, 99,3 % B: 1,60, 99,6 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,96 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,83 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J=8,38, 2,10 Hz, 1 H) 7,25 - 7,44 (m, 3 H) 5,29 (s, 2 H) 3,94 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -118,397, -123,498
182		1-(3-fluoro-5-metoxibencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona	397,2	A: 1,66, 96,9 % B: 1,64, 94,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,97 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,83 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J=8,41, 2,07 Hz, 1 H) 6,80 - 6,87 (m, 3 H) 5,22 (s, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111,240



(continuación)

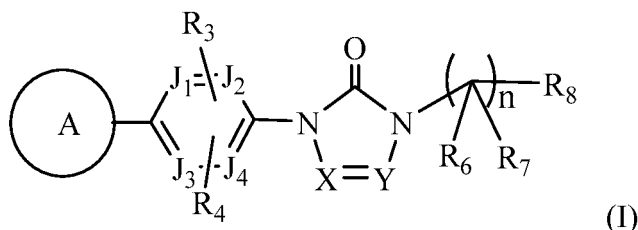
Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CL\EM, TR (min) y Pureza	RMN
183		1-(2-fluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona	367,2	A: 1,60, 99,2 % B: 1,57, 99,3 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,97 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,83 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,41 - 7,53 (m, 3 H) 7,23 - 7,32 (m, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 3,94 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -118,168
184		1-(2,6-difluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona	385,2	A: 1,58, 98,1 % B: 1,56, 98,5 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,11 (s, 2 H) 7,82 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,52 - 7,57 (m, 2 H) 7,44 (dd, J=8,38, 2,10 Hz, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 3,93 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -114,396
185		3-((4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)metil)benzonitrilo	374,2	A: 1,46, 98,5 % B: 1,44, 98,1 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,96 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,82 - 7,88 (m, 2 H) 7,78 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 7,61 - 7,67 (m, 1 H) 7,57 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J=8,41, 2,07 Hz, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 3,94 (s, 3 H)
186		1-(4-fluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona	367,2	A: 1,61, 94,7 % B: 1,59, 94,8 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,97 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,83 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 7,43 - 7,52 (m, 3 H) 7,21 - 7,29 (m, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 3,94 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -114,250

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) +	Método CL\EM, TR (min) y Pureza	RMN
187		1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona	379,2	A: 1,61, 100 %  B: 1,47, 100 %	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,96 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,83 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J=8,41, 2,07 Hz, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 1 H) 6,90 - 7,02 (m, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 3,75 - 3,80 (s, 3 H)

## REIVINDICACIONES

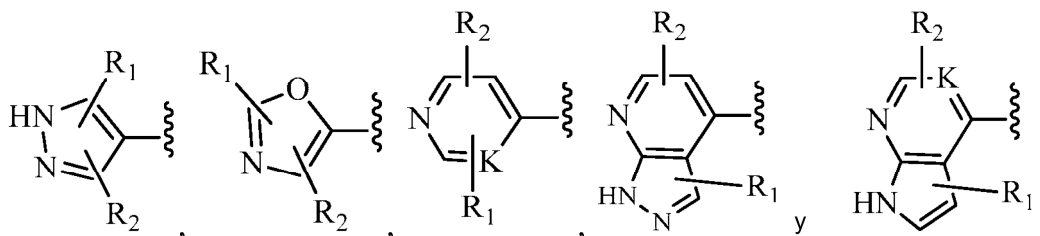
1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



5

o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

10 el anillo A se selecciona independientemente entre



15

$J_1$ ,  $J_2$ ,  $J_3$  y  $J_4$  se seleccionan independientemente entre N,  $CR_3$  y  $CR_4$ ; con la condición de que no más de dos de  $J_1$ ,  $J_2$ ,  $J_3$  y  $J_4$  sean N;

K, en cada caso, se selecciona independientemente entre N,  $CR_1$  y  $CR_2$ ;

X e Y se seleccionan independientemente entre N y  $CR_5$ ; con la condición de que X e Y no sean ambos  $CR_5$ ;

$R_1$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN,  $NR_aR_a$ , -Oalquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ;

20

$R_2$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rCN$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;

25

$R_3$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rCN$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;

30

$R_4$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ,  $NR_aR_a$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ;

$R_5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rCN$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;

35

$R_6$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;

40

$R_8$  se selecciona independientemente entre cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_9$ ;

$R_9$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , nitro,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo,  $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo,  $-(CHR_d)_r$ -arilo y  $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4  $R_e$ ;

45

$R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;

50

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

5 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

10 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, NR<sub>f</sub>C(=O)R<sub>d</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, NR<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>d</sub>, NR<sub>f</sub>C(=O)OR<sub>d</sub>, OC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

n se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

15 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

20 R<sub>1</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>2</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>;

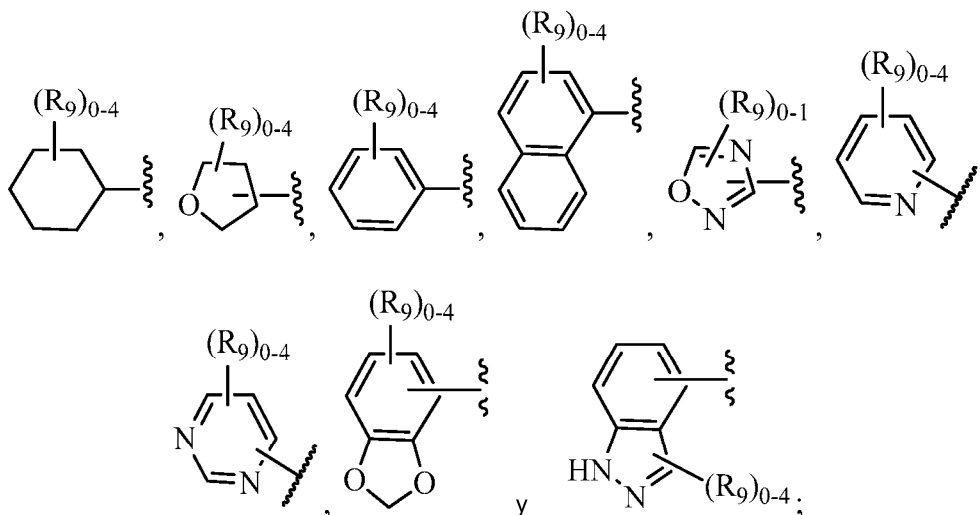
25 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

30 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

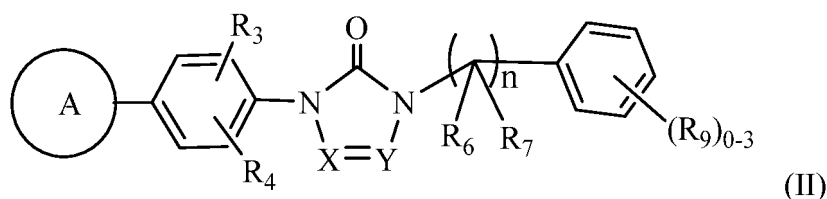
35 R<sub>8</sub> se selecciona independientemente entre



40 R<sub>9</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, nitro, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>.

45

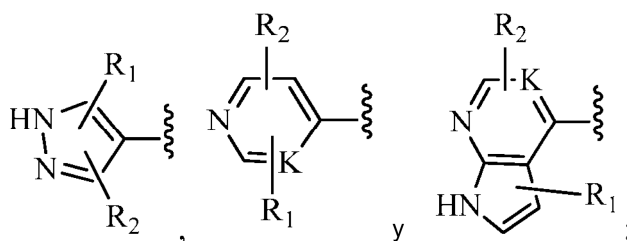
3. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la Fórmula (II):



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

5

el anillo A se selecciona independientemente entre



10 X e Y se seleccionan independientemente entre N y CR<sub>5</sub>; con la condición de que X e Y no sean ambos CR<sub>5</sub>; R<sub>1</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>2</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

15 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub> y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

20 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

25 R<sub>9</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

30 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

35 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

40 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

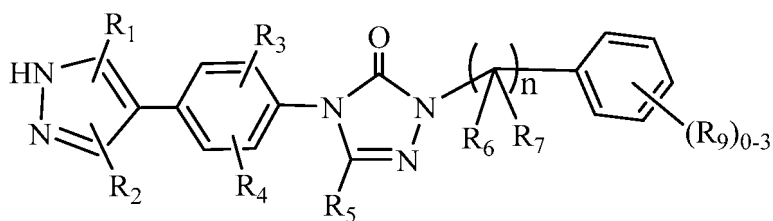
R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

n se selecciona independientemente entre 1 y 2;

45 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

4. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene la Fórmula (III):



(III)

o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

5

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

10

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -CH<sub>2</sub>OR<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -CH<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub> y heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

15

R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>9</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

20

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

25

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

30

R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

35

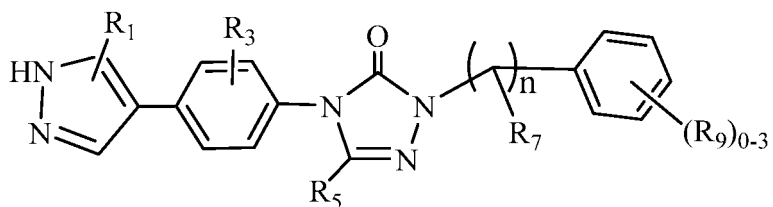
n se selecciona independientemente entre 1 y 2;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

5. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la Fórmula (IV):

40



(IV)

o enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

45

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H y CF<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, -Oalquilo C<sub>1-3</sub> y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

50

R<sub>9</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -OR<sub>b</sub>, CN y heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-

cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

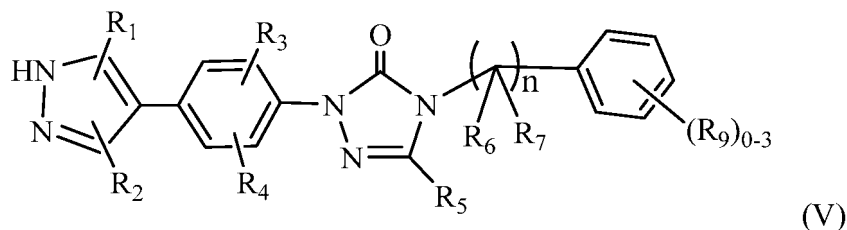
R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

5 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, OH y Oalquilo C<sub>1-4</sub>;

n se selecciona independientemente entre 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

10 6. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene la Fórmula (V):



15 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

20 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub> y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

25 R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -CH<sub>2</sub>OR<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -CH<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub> y heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

30 R<sub>9</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

35 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

40 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

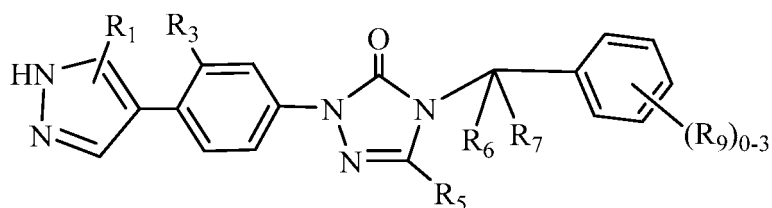
45 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

n se selecciona independientemente entre 1 y 2;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

50 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

7. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene la Fórmula (VI):



(VI)

o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

5

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H y CF<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, -Oalquilo C<sub>1-3</sub> y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

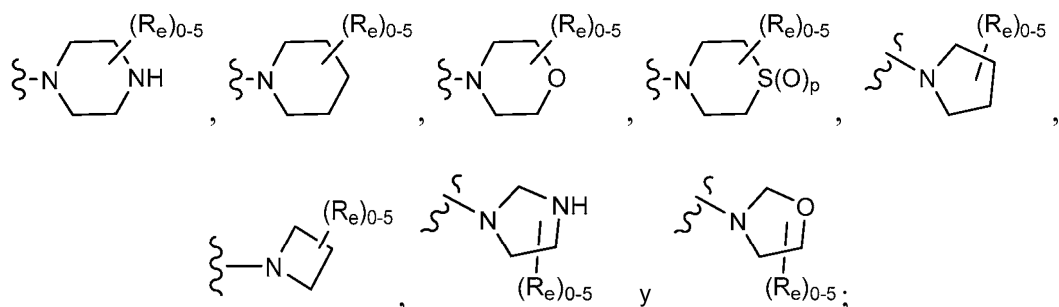
10

R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>9</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -OR<sub>b</sub>, CN y heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre

15



20

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, OH y Oalquilo C<sub>1-4</sub>;

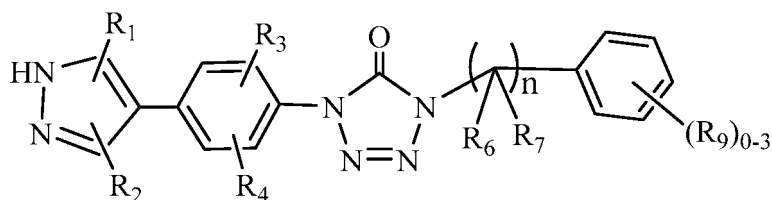
25

y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

8. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene la Fórmula (VII):

30



(VII)

o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

35

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub> y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

40

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

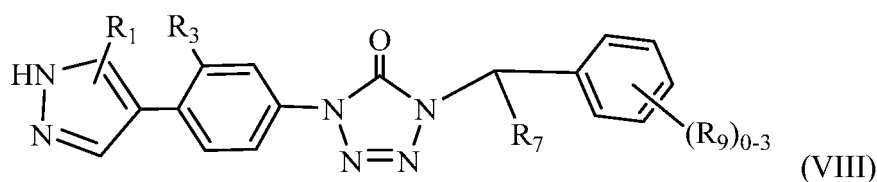
R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -CH<sub>2</sub>OR<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -CH<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub> y heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>7</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;



- $R_9$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ , nitro,  $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rCN$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo,  $-(CH_2)_r$ -arilo y  $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4  $R_e$ ;  
 $R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;  
 $R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;  
 $R_c$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , carbociclilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo;  
 $R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_f$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo  $C_{4-6}$ , F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ ,  $-(CH_2)_rOR_f$ ,  $S(O)_pR_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$  y  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ;  
 $R_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo  $C_{1-5}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y fenilo, o  $R_f$  y  $R_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ ;  
n se selecciona independientemente entre 1 y 2;  
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y  
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

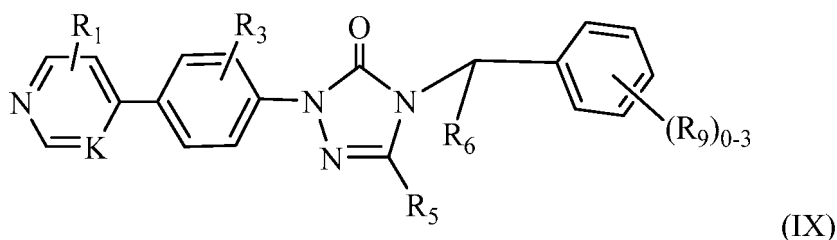
- 25 9. El compuesto de la reivindicación 8, que tiene la Fórmula (VIII):



- 30 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- $R_1$  se selecciona independientemente entre H y  $CF_3$ ;  
 $R_3$  se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo  $C_{1-4}$ , -Oalquilo  $C_{1-3}$  y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;  
 $R_5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-CH_2OR_b$ ,  $C(=O)R_b$  y  $-C(=O)OR_b$ ;  
 $R_7$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R_9$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ,  $-OR_b$ , CN y heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;  
 $R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;  
 $R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;  
 $R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_f$ , F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ , OH y Oalquilo  $C_{1-4}$ ;  
y  
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

- 50 10. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene la Fórmula (IX):



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

K, en cada caso, se selecciona independientemente entre N y CR<sub>1</sub>;

5 R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -OR<sub>b</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

10 R<sub>9</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -OR<sub>b</sub>, CN, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

20 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>f</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo C<sub>4-6</sub>, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

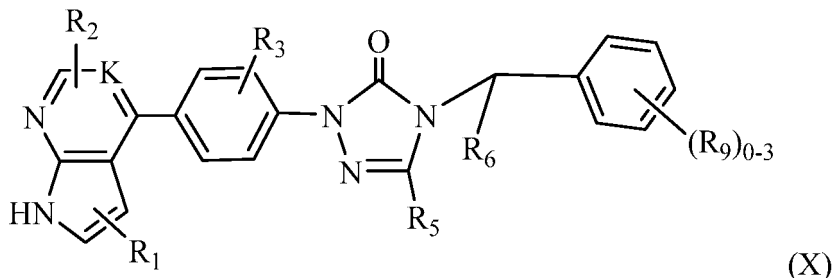
25 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

30

11. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene la Fórmula (X):



35 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

K se selecciona independientemente entre N y CR<sub>2</sub>;

40 R<sub>1</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -OR<sub>b</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

45 R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>9</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -OR<sub>b</sub>, CN, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

50 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-arilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

55 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

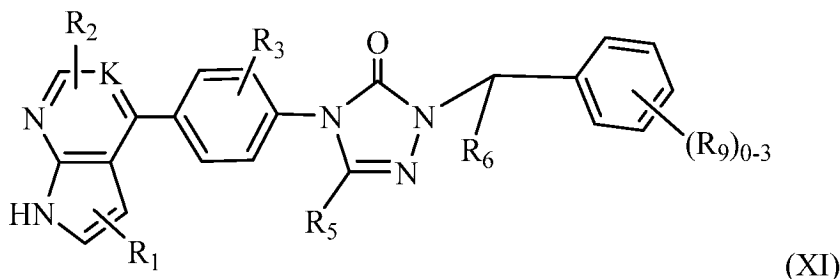
$R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_f$ , alqueniilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo  $C_{4-6}$ , F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ ,  $-(CH_2)_rOR_f$ ,  $S(O)_pR_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$  y  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ;

$R_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo  $C_{1-5}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y fenilo, o  $R_f$  y  $R_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ ;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

10 12. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene la Fórmula (XI):



15 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

K se selecciona independientemente entre N y  $CR_2$ ;

$R_1$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $NR_aR_a$ , y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0- 4  $R_e$ ;

20  $R_2$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ;

$R_3$  se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-OR_b$ ;

$R_5$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;

25  $R_6$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$  y heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;

$R_9$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$ , nitro,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-OR_b$ , CN,  $-NR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo,  $-(CH_2)_r$ -arilo y  $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4  $R_e$ ;

30  $R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

35  $R_c$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , carbociclilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo;

$R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_f$ , alqueniilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo  $C_{4-6}$ , F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ ,  $-(CH_2)_rOR_f$ ,  $S(O)_pR_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$  y  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ;

40  $R_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo  $C_{1-5}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y fenilo, o  $R_f$  y  $R_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ ;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

45 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

13. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

50 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se seleccionan entre:

4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5 (4H)-ona;

4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-bencil-1H-1,2,4-triazol-5 (4H)-ona;

55 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5 (4H)-ona;

4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(2,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;

1-bencil-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;

- 4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-fluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-fenetil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 5 1-bencil-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-fluorobencil)-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(2,5-difluorobencil)-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-fenetil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 10 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(2,5-difluorobencil)-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 15 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,5-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-bencil-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 20 4-(2,5-difluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-clorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 25 4-(3-fluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(2-fluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(2-clorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 3-((1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)metil)benzonitrilo;  
 30 3-((1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)metil)benzonitrilo;  
 4-(3,5-difluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(3-(difluorometoxi)bencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(4-fluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(2,6-difluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 35 1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 3-((1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)metil)benzonitrilo;  
 1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(4-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(3,5-difluorobencil)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 40 1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 (difluorometoxi)bencil)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3,5-dimetoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-[[4-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ona;  
 45 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-fluoro-3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(5-fluoro-2-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-bencil-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona  
 1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 50 4-(2,6-difluorobencil)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-bencil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-bencil-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 55 4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-bencil-4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-fluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1-fenetil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 60 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1-fenetil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(2,5-difluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-fluorobencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(2,5-difluorobencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 65 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 4-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-metil-1-(1-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;



- 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((dimetilamino)metil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 5 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3,5-dimetoxibencil)-3-(1-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((dimetilamino)metil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(morfolinometil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 10 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(((2-hidroxietil)amino)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(piperazin-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(((1-hidroxiopropan-2-il)amino)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 15 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(5-fluoro-2-metoxibencil)-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(4-fluoro-3-metoxibencil)-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-4-metoxibencil)-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-fluoro-3-metoxibencil)-3-(hidroximetil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 20 1-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 25 1-(4-(2-aminopirimidin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(2-aminopirimidin-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;  
 Preparación 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluorobencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 30 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2,5-difluorobencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(1-feniletíl)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(2-clorobencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-bencil-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 35 1-bencil-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-fluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(2,5-difluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(3-fluoro-5-metoxibencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 1-(2-fluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 40 1-(2,6-difluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona;  
 3-((4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)metil)benzoniitrilo;  
 1-(4-fluorobencil)-4-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona; y  
 1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(3-metoxibencil)-1H-tetrazol-5(4H)-ona.
- 45 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y 14 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 50 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y 14 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno asociado a la actividad anómala de la Rho quinasa, en donde dicho trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en un trastorno cardiovascular, un trastorno relacionado con la musculatura lisa, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria, un trastorno neuropático, un trastorno oncológico y un trastorno autoinmune.
- 55 17. El compuesto o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho trastorno cardiovascular se selecciona entre el grupo que consiste en angina, aterosclerosis, ictus, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, vasculopatía periférica, estenosis, vasoespasmo, hipertensión e hipertensión pulmonar.
- 60