

2

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-039013- -00005-0000

Fecha: 2008-01-09 15:24:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 60

Ref: Expediente No. 03.039.013

**Solicitud de patente de invención titulada: "AGONISTAS DEL RECEPTOR ALFA
ACTIVADO DEL PROLIFERADOR DE PEROXISOMAS".**

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY.

RESPUESTA AL OFICIO No. 13057, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 378,
DE FECHA 12 DE OCTUBRE DE 2007.
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un Capítulo Reivindicatorio Modificado que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud. En el Capítulo Reivindicatorio Modificado se realizaron las siguientes modificaciones:¹

- Se aclara la definición de R¹⁴ y E en las Reivindicaciones 1, 27, 41, 45 y 44;
- Se eliminan las Reivindicaciones 4, 8 a 11, 34 a 37, 47 a 68, 72, 75 a 79, 82 a 84 y 94;
- Se corrigieron en consecuencia la numeración y las dependencias de las reivindicaciones restantes.

¹ ANEXO 1: Capítulo Reivindicatorio Modificado enseñando los cambios efectuados.

961

2
962

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador requiere que se aclarare específicamente a qué compuestos se refiere la solicitud cuando se mencionan sales, solvatos, hidratos o profármacos farmacéuticamente aceptables, ya que son términos amplios y vagos que pueden abarcar gran cantidad de compuestos inespecíficos.

Igualmente, el Examinador solicita delimitar el tamaño de las moléculas correspondientes a las designadas mediante los términos “alquilo”, “cicloalquilo”, “arilo”, “grupo heterocíclico”, “arilalquilo”, “alilo”, etc, con mayor razón cuando son sustituidos, ya que se estarían usando rangos tan amplios que no se pueden concretar fácilmente las estructuras de las moléculas que se desean proteger. De hecho, para el Examinador, el listado de posibles sustituyentes y la posibilidad de combinaciones generaría una variedad de compuestos muy amplia, producto del número de opciones en las diferentes posiciones, por lo tanto se requiere al solicitante concretar y delimitar la materia reivindicada tanto para las moléculas que desea proteger como para sus sustituyentes. El Examinador concluye que la materia reivindicada es muy amplia, no cumpliendo con los requerimientos de claridad, concisión y unidad de invención, puesto que al analizar la solicitud se pueden extractar varios grupos de compuestos que estructural, química y funcionalmente pueden definirse bajo conceptos inventivos diferentes independientes de la fórmula (I).

b- i) En primer lugar, es importante recordar que el alcance de la protección brindada por una patente de invención está dado exclusivamente por las Reivindicaciones.² Así entonces, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que las Reivindicaciones, tanto el Capítulo Reivindicatorio inicial, como el Capítulo Reivindicatorio Modificado, NO contemplan la protección de profármacos.

ii) Adicionalmente, el Examinador parece desatender las indicaciones señaladas por el Manual Andino de Patentes, que establece claramente que el lenguaje utilizado en una solicitud de patente debe ser el lenguaje común del campo técnico relacionado y su

² Manual Andino de Patentes, Sección 4.1.

962

3
963

significado y alcance en las reivindicaciones, debe ser el que normalmente se emplea en el área técnica de la solicitud, siendo claro para la persona versada en la materia con su sola lectura, que por lo demás, debe ser interpretado según el Capítulo Descriptivo.^{3,4}

A este respecto, la presente solicitud incluye todas las definiciones necesarias y numerosos ejemplos para que una persona medianamente versada en la materia comprenda la invención y el alcance de los compuestos reivindicados (ver por ejemplo página 21, línea 7, hasta la página 22, línea 22). En particular, los términos sales, solvatos e hidratos son definidos en las páginas 31 a 34.

iii) Ahora bien, deseo subrayar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se guarde unidad de invención. No se entiende cómo el Examinador puede exigir que se limite la invención reivindicada, cuando primero, la totalidad de ésta se encuentra perfectamente sustentada en la Descripción de la solicitud, y segundo, la terminología utilizada resulta perfectamente comprensible para cualquier persona medianamente versada en la materia. Es claro que una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente, por ejemplo, las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

Así las cosas, por ejemplo, no es obligatorio que en una solicitud de patente se incluyan ejemplos o resultados experimentales para cada modalidad posible de la invención; por el contrario, las nociones más elementales del sistema de patentes permiten la inclusión de materia análoga dentro de un mismo concepto inventivo, asumiendo claro está que el efecto técnico reclamado se reproduzca en dicha materia cercana no ejemplificada. Es decir, el solicitante tiene el derecho a reclamar un concepto inventivo que abarque no solamente las modalidades expresamente descritas, sino también aquellas modalidades que constituyan variaciones de las modalidades descritas (como son las sales, hidratos, solvatos de los compuestos reivindicados). De no ser así, es competencia del Examinador indicar qué modalidades de la invención se encontrarían por fuera del concepto inventivo al cual el solicitante tendría legítimo derecho de reclamar, por no responder al efecto técnico divulgado en el Capítulo Descriptivo.

iv) En el presente caso, por ejemplo, la descripción de la solicitud incluye una amplia diversidad de ejemplos (157 ejemplos), en los que se ilustra gran variedad de sustituyentes y modalidades de los compuestos de interés. Una vez más, debe recordarse que la Descripción de

³ Manual Andino de Patentes, Sección 3.2.

⁴ Manual Andino de Patentes, Sección 4.6.1. y 4.6.2.

963

963
964

una solicitud de patente debe servir para interpretar las reivindicaciones.⁵ En conclusión, una persona versada en la materia puede entender perfectamente el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiéndose qué moléculas están cobijadas por las reivindicaciones y cuáles no.

Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que las Cámaras de Apelaciones de la EPO⁶ ha determinado que en relación con reivindicaciones que contienen fórmulas Markush, éstas son claras si es posible establecer con absoluta certeza, y dentro de una cantidad de tiempo razonable, si un compuesto dado cae dentro de su alcance o no. Adicionalmente, el requerimiento de claridad en patentes no brinda fundamento alguno para objetar reivindicaciones basándose en la complejidad de éstas o la dificultad para entenderlas, dado que **la complejidad no es equivalente a falta de claridad** en una reivindicación. Este tipo de objeciones contra la claridad resultan abiertamente inapropiadas, ya que excluyen de protección *a-priori* a cualquier invención que comprenda materia para la que no es posible redactar su descripción mediante la formulación de reivindicaciones simples.⁷

Así las cosas, la definición de la presente invención mediante las configuraciones Markush utilizadas es la forma más concisa de formular la materia comprendida en la totalidad del concepto inventivo desarrollado. De hecho, las formulas Markush de la presente solicitud conducen claramente a cualquier persona medianamente versada en la materia a lo largo de la reivindicación y describen claramente, y sin ambigüedad, si un compuesto individual dado, o incluso una clase de compuestos, cae dentro del alcance de fórmula.

El hecho que una solicitud de patente comprenda un amplio número de modalidades, no hace automáticamente que ésta falte a la claridad, pues claridad, en el ámbito de patentes, se refiere a que la invención se describa utilizando el lenguaje común en el campo técnico relacionado y que una persona medianamente versada en la materia entienda cuál es el alcance real de la protección reclamada; es decir, **que sepa qué está protegido, y qué no lo está**.

v) Según lo anterior, subrayo que los compuestos de la presente invención corresponden en todos los casos a moléculas que comparten el mismo núcleo estructural que constituye un único concepto inventivo, correspondiente a compuestos con la siguiente fórmula (Reivindicaciones 1 a 36):

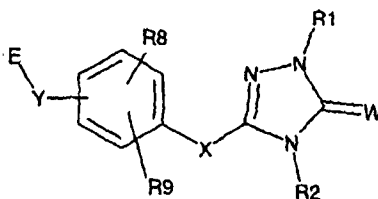
⁵ Artículo 51, Decisión 486.

⁶ Me permito citar decisiones de las Cámaras de Apelaciones de la EPO, pues las mismas han servido reiteradamente como fuente interpretativa por el Tribunal Andino de Justicia en sus sentencias.

⁷ Decision of Technical Board of Appeal, 27 June 2003 - T 1020/98 - 3.3.1.

964

964
965



De otra parte, los compuestos de las Reivindicaciones 41, 44 y 45 (y dependientes), corresponden a compuestos intermediarios que resultan útiles en la preparación de los compuestos de la invención, tal como se especifica en dichas reivindicaciones en el Capítulo Reivindicatorio Modificado.

A este respecto, las Cámaras de Apelaciones de la Oficina Europea de Patentes, sostienen que en una solicitud de patente la reivindicación de compuestos intermediarios tiene unidad de invención siempre que éstos estén interconectados estructuralmente al producto final por la incorporación de elementos estructurales esenciales en dichos productos.⁸ En el presente caso particular se reivindican precisamente los intermediarios en la síntesis, que evidentemente comparten características estructurales que permiten reconocer la mencionada y necesaria interconexión estructural esencial requerida. En conclusión, todos los intermediarios reclamados exhiben características estructurales comunes, sin importar si hay uno o más pasos involucrados en su transformación para la obtención de los productos subsecuentes, involucrando así un único concepto inventivo general, tal como lo establece el artículo 25 de la Decisión 486.

vi) En conclusión, la invención reivindicada en su totalidad, incluyendo los compuestos de las Reivindicaciones 1 a 36, los compuestos intermediarios y los métodos de síntesis, se interconectan íntimamente para formar un único concepto inventivo.

En el caso que el Examinador mantenga su posición respecto a que la presente solicitud contendría diferentes grupos de invenciones no relacionadas entre sí, **solicito respetuosamente** que en su próximo análisis técnico se enumeren concretamente las diversas invenciones contenidas en la presente solicitud, explicando las razones por las cuales el concepto inventivo allí involucrado no corresponde al de la presente invención.

3. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 47 a 65 y 67 no son patentables por reclamar usos y métodos de tratamiento,

⁸ EPO Boards of Appeal. Case number T 0110/82 - 3.

965

966
966

b- El Capítulo Reivindicatorio Modificado ha eliminado las reivindicaciones dirigidas a la protección de métodos de tratamiento o usos. Por consiguiente, considero superada esta objeción.

4. a- El Examinador argumenta que los documentos WO96/35680 (D1) y WO99/08501 (D2) afectarían la patentabilidad de la presente invención.

i) El Examinador anota que D1 enseña compuestos sulfonilamino(tio) carboniltriaxolin(tío) de Fórmula I, junto con sus métodos de preparación, intermediarios para usar en dicha preparación y el uso de los compuestos como herbicidas. Así, el Examinador concluye que la Formula de la Reivindicación 1 se superpone con la formula I de D1, por lo que no sería novedosa. Adicionalmente, el Examinador argumenta que además del ejemplo ilustrado en su concepto, podría haber otras moléculas s que no cumplen con el requisito de novedad.

ii) El Examinador también argumenta que D2 enseña compuestos antiobesidad e hipocolesterolémicos de Fórmula I, sus derivados, sus análogos, formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, sales aceptables farmacéuticamente, solvatos y composiciones que contienen los compuestos mencionados que corresponden a ácidos alquil carboxílicos β aril α oxisustituídos.

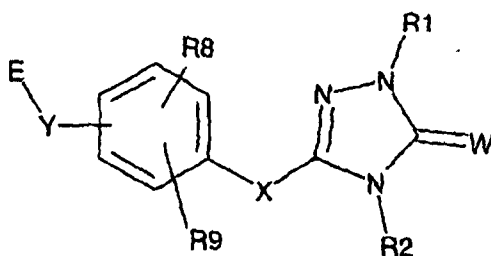
El Examinador concluye que los compuestos reivindicados en la presente solicitud revelan exactamente la misma actividad cualitativa de lo ya sugerido en D2. Además molecularmente solamente se diferencian en la naturaleza del heterociclo en D2 con respecto a la solicitud de invención. Realizar este cambio para compuestos de la misma actividad es una forma obvia para que un experto en la materia llegue a su diseño por lo tanto no implicarían una contribución inventiva. Así las cosas, según el Examinador, el problema técnico objetivo fundamental de la invención reivindicada no puede definirse y los compuestos, y composiciones reivindicados se consideran tan solo una alternativa, sin algún efecto que lo haga superior a la materia previamente conocida. Por lo tanto, la materia reivindicada carecería de nivel inventivo.

b- Considero que los antecedentes citados por el Examinador no afectan la novedad ni el nivel inventivo del invento reclamado, por las siguientes razones:

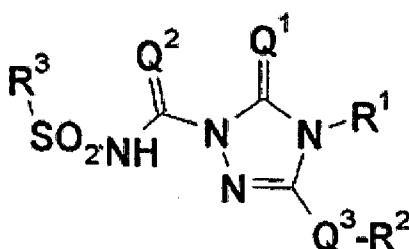
i) El Capítulo Reivindicatorio Modificado ahora reclama únicamente compuestos de estructura:

966

208
967



o intermediarios para su producción, en donde el grupo de unión X corresponde a un alquileo $C_2.C_5$, en donde uno de los átomos de carbono puede reemplazarse con O, NH o S. Por el contrario, los compuestos revelados en D1, corresponden a la fórmula estructural:



donde el grupo de unión Q_3 puede ser solamente S u O, sin incluir átomos de carbono adicionales, como se contempla necesariamente en la presente invención.

Vale la pena recordar que para elevar objeciones de novedad contra una solicitud de patente de invención, el arte previo citado debe mencionar explícitamente la invención, incluyendo todas y cada una de sus características esenciales, aunque éstas resulten banales. Adicionalmente, en el caso de una supuesta ausencia de novedad, el Examinador deberá citar los antecedentes que contienen explícitamente todos los elementos de las reivindicaciones afectadas, indicando los pasajes donde se encuentra cada uno de ellos.⁹ Por lo tanto, es inaceptable que el Examinador utilice afirmaciones subjetivas y sin sustento técnico, como las realizadas en su estudio de fondo, sugiriendo que podría haber otras moléculas que no cumplen con el requisito de novedad, sin demostrar cómo éstas se verían afectadas por el arte previo citado.

En el presente caso, los compuestos de la invención son evidentemente diferentes a los compuestos revelados en D1, por lo que la materia contenida en el Capítulo Reivindicatorio Modificado es novedosa respecto del arte previo citado por el Examinador.

ii) Con respecto a D2, subrayo que los compuestos allí revelados corresponden únicamente a pirimidin-4-[ti]onas. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1 y/o D2, estaría motivada a desarrollar

⁹ Manual Andino de Patentes, Sección 9.4.

967

967 968

compuestos basados únicamente en un núcleo de pirimidina-4[tio]na, donde los anillos aromáticos estén unidos a través de un átomo de S u O, sin considerar incluir un grupo alquileo C_2-C_5 como puente de unión donde uno de los átomos de carbono se reemplaza por O, NH o S.

Es inadecuado que el Examinador utilice las revelaciones de esta solicitud con el fin de encontrar una relación estructural con los compuestos del arte previo citado, pues dicha práctica corresponde a un abierto análisis tipo "hindsight", en el que el Examinador, contrario a abstraerse al momento en que la solicitud fue presentada, como lo requiere la práctica de patentes, utilice la misma solicitud en estudio para que el arte previo se ajuste en retrospectiva a la invención desarrollada. Por el contrario, es tarea del Examinador enseñar cómo el arte previo por sí mismo conduce de manera inequívoca e inevitable al desarrollo planteado sin necesidad de acudir a información adicional o experimentación alguna.

Así entonces, subrayo que como toda persona medianamente versada en la materia lo sabe, pequeños cambios estructurales pueden conducir a grandes cambios en la actividad, hasta el punto en que las propiedades biológicas finales de una molécula dada resultan completamente impredecibles. Es decir, nada en el arte previo sugiere que los compuestos de la presente invención, con las diferencias estructurales anteriormente ilustradas, resultarían activos como agonistas de PPAR α .

5. a- Finalmente, deseo anotar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, fue otorgado el privilegio de patente por la USPTO.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera

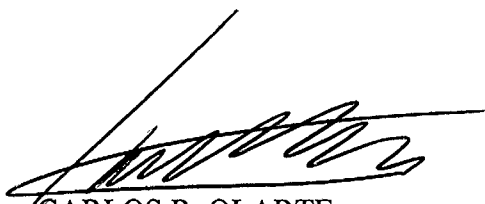
968

968
969

equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.¹⁰

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda a otorgar el privilegio de patente a la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.
- ANEXO 1: Capítulo Reivindicatorio Modificado con los cambios realizados marcados.

¹⁰ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

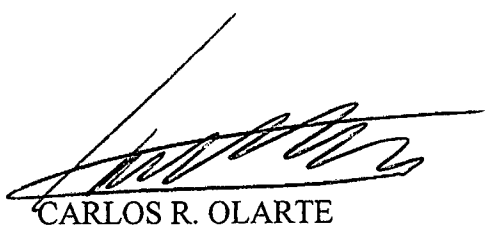
969

968
969

equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.¹⁰

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda a otorgar el privilegio de patente a la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

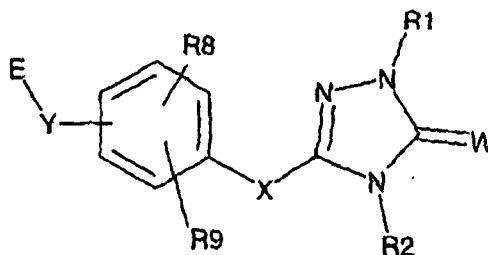
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.
- ANEXO 1: Capítulo Reivindicatorio Modificado con los cambios realizados marcados.

979
970

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural I:

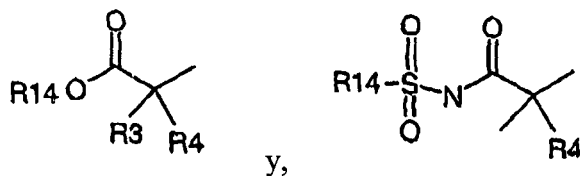


y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- (a) R1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, un grupo, sustituido o insustituido, seleccionado entre alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, cicloalquilaril C₃-C₆-alquilo C₀-C₂, y -CH₂-C(O)-R17-R18, en la que R17 es O o NH y R18 es bencilo opcionalmente sustituido;
- (b) W es O o S;
- (c) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alilo C₁-C₆, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, sulfonamida, amida, OR10 y cicloalquilo C₃-C₆;
- (d) X es un alquileno C₂-C₅ de unión opcionalmente sustituido en el que un átomo de carbono del elemento de unión puede estar sustituido con O, NH o S;
- (e) Y es C, O, S, NH o un enlace sencillo; y

970
11971

(f) E se selecciona del grupo constituido por
C(R3)(R4)A, A, (CH₂)_nCOOR₁₉ donde el grupo
(CH₂)_nCOOR₁₉ está sustituido o sin sustituir con
uno a tres sustituyentes, seleccionados
independientemente del grupo constituido por,
alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, haloalquil C₁-C₅,
halolacoxi C₁-C₅, nitro, ciano, CHO, hidroxí,
ácido fenil alcanóico C₁-C₄, ariloxi, SO₂R₇, SR₇,
benciloxi, alquilcarboxamido y COOH, donde R₇ es
alquil o haloalquil,



donde

(i) n es 0, 1, 2 o 3,

(ii) A es un grupo funcional seleccionado del grupo
constituido por carboxilo, alquilnitrilo C₁-C₃,
carboxamida, sulfonamida sustituida o
insustituida, acilsulfonamida sustituida o
insustituida y tetrazol sustituido o
insustituido;

(iii) R₃ es H, alquilo C₁-C₅ saturado o insaturado,
alcoxi C₁-C₅, y

(iv) R₄ es H, halo, un grupo sustituido o
insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅,
alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, arilalquilo C₀-
C₄ y fenilo o R₃ y R₄ se combinan para formar
un cicloalquilo C₃-C₄;

(v) R₁₉ se selecciona del grupo constituido por
hidrógeno, arilmetilo opcionalmente sustituido
y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

971

027
12972

(vi) R14 se selecciona del grupo que consiste en CF₃, fenil sustituido o sin sustituir, arilalquil-C₀₋₄ sustituido o sin sustituir, y alquil C_{1-C₆}

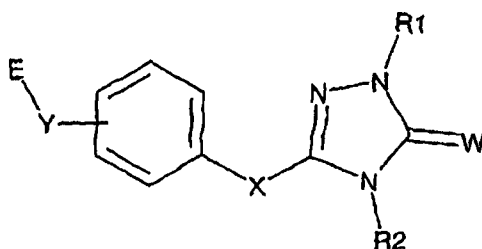
5 (g) R8 se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-C₄}, alquilenilo C_{1-C₄} y halo;

10 (h) R9 se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-C₄}, alquilenilo C_{1-C₄}, halo, arilo sustituido o insustituido, arilalquilo C_{1-C₄} sustituido o insustituido, heteroarilo sustituido o insustituido, alilo C_{1-C₆}, y OR10; y

15 (i) R10 se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-C₄},

2. Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula estructura de Fórmula I':

20



y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

25 (a) R1 es un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C_{1-C₈}, arilalquilo C_{0-C₂}, heteroarilalquilo C_{0-C₂}, cicloalquilaril C_{3-C₆}-alquilo C_{0-C₂} o fenilo;

972

27
B 973

- (b) W es O o S;
(c) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido
seleccionado entre alquilo C₁-C₆, y cicloalquilo
C₃-C₆;

5 (d) X es un alquilenos C₂-C₅ de unión en el que un
átomo de carbono del elemento de unión puede
estar sustituido con O, NH o S;

(e) Y es C, O, S, NH o un enlace sencillo; y

(f) E es (CH₂)_nCOOH o C(R3)(R4)A, y en la que

10

(i) n es 0, 1, 2 o 3,

(ii) A es un grupo funcional ácido, como por
ejemplo carboxilo, carboxamida, sulfonamida
sustituida o insustituida, o tetrazol
sustituido o insustituido,

15

(iii) R3 es H, alquilo C₁-C₅ saturado o
insaturado, alcoxi C₁-C₅, y

(iv) R4 es H, halo, un grupo sustituido o
insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅,
alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R3
y R4 se combinan para formar un cicloalquilo
C₃-C₄.

20

3. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las
Reivindicaciones 1 o 2 en el que W es O.

25

4. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las
Reivindicaciones 1, 2 o 3 en el que A es COOH.

30

5. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las
Reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 en el que Y es O.

6. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las

973

973 974

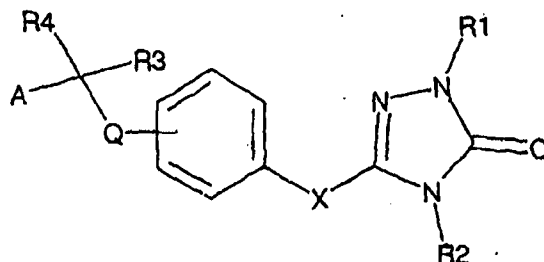
Reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 en el que Y es C.

7. Un compuesto según se reivindica en una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en el que X es propileno.

8. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es ácido 2-[4-[3-[2,5-dihidro-1-[(4-metilfenil)metil]-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil]fenoxi]-2-metil-propanoico.

9. Un compuesto de la Reivindicación 8 que es ácido 2-[4-[3-[2,5-dihidro-1-[(4-metilfenil)metil]-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil]fenoxi]-2-metil-propanoico cristalino que tiene un esquema de difracción de rayos X que comprende al menos uno de los siguientes picos: 13,2 +/- 0,2, 15,9 +/- 0,2, 20,7 +/- 0,2 y 24,1 +/- 0,2 en 2 θ cuando se obtiene a partir de una fuente de radiación de cobre.

10. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2, 4 o 7 que está representado por la siguiente fórmula estructural:



y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

(a) R1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₈, alrilalquilo

974

275 975
15

C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄,
cilcoalquilarilalquilo C₀-C₂, y -CH₂-C(O)-R17-
R18, en la que R17 es O o NH y R18 es bencilo
opcionalmente sustituido;

- 5 (b) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido
seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo
C₃-C₆ y heteroarilo;
- 10 (c) X es un alquilenos C₂-C₅ de unión en el que un
átomo de carbono del elemento de unión puede
estar sustituido con O, NH o S;
- (d) Q es C, O o S;
- (e) A es un grupo funcional seleccionado del grupo
constituido por carboxilo, alquilnitrilo C₁-C₃,
carboxamida, sulfonamida, sustituida o
15 insustituida, acilsulfonamida sustituida o
insustituida y tetrazol sustituido o
insustituido;
- (f) R3 es H, alquilo C₁-C₅ sustituido o insustituido,
alcoxi C₁-C₅; y
- 20 (g) R4 es H, halo, un grupo sustituido o
insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅,
alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R3 y
R4 se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄.

25 11. Un compuesto según se reivindica en la
Reivindicación 10 en el que A es COOH.

12. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 10 o 11 en el que R3 es metilo.

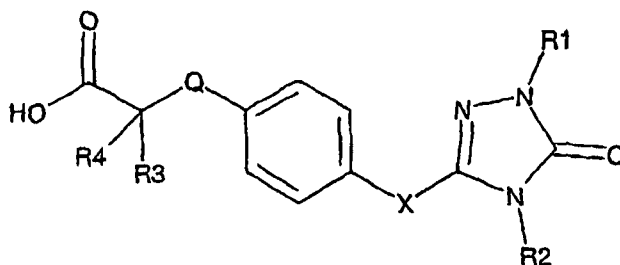
30

13. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 10, 11 o 12 en el que R4 es metilo.

275

975
976
H6

14. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 7 que está representado por la fórmula estructural:



5

y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

10

- (a) R1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, un grupo sustituido o insustituido seleccionada entre alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, cicloalquilaril C₃-C₆-alquilo C₀-C₂, y -CH₂-C(O)-R17-R18, en la que R17 es O o NH y R18 es bencilo opcionalmente sustituido;

15

- (b) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heteroarilo;

20

- (c) X es un alquileno C₁-C₅ opcionalmente sustituido en el que un átomo de carbono del elemento de unión puede estar sustituido con O, NH o S;

- (d) Q es C, O o S;

- (e) R3 es H, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅; y

25

- (f) R4 es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R3 y R4 se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄.

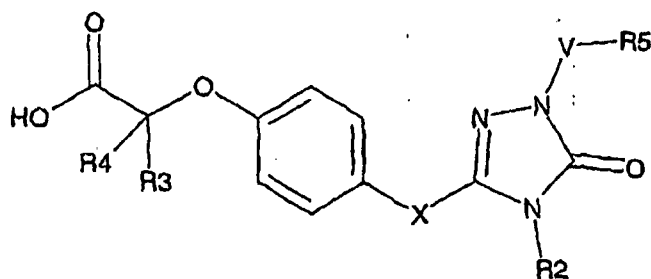
976

576 977
X7

15. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 3-7, 10-13 o 14 en el que R1 se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄ y cicloalquilaril C₃-C₆-alquilo C₀-C₂ sustituido o insustituido.

16. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 3-7, 10-13 14 o 15 en el que R1 es arilo sustituido.

17. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 7 que está representado por la siguiente fórmula estructural:



y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

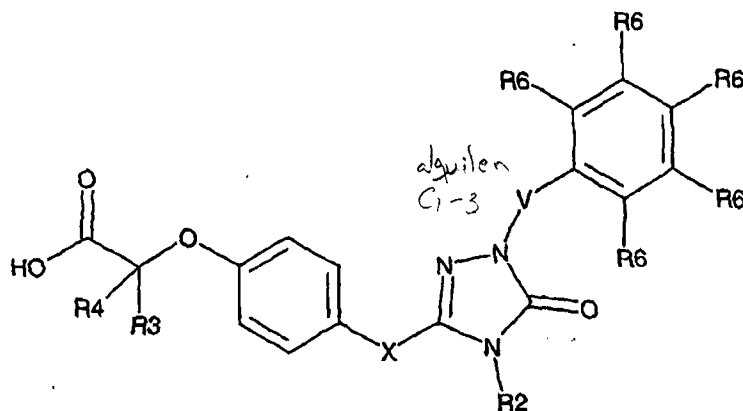
- (a) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heteroarilo;
- (b) X es un alquileno C₂-C₅ opcionalmente sustituido en el que un átomo de carbono del elemento de unión puede estar sustituido con O, NH o S;
- (c) R3 es H, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅;
- (d) R4 es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅,

977

977 978
 10

- alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R₃ y R₄ se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄;
- (e) V es un enlace o un grupo alquilen C₁-C₃ sustituido o insustituido; y
- (f) R₅ es un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre grupos arilo, heteroarilo y cicloalquilo.

18. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 7 que está representado por la siguiente fórmula estructural:



A⁺ = H
 = R² H₂SO₂F³

y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- (a) R₂ es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆;
- (b) X es un alquilen C₂-C₅ opcionalmente sustituido en el que un átomo de carbono del elemento de unión puede estar sustituido con O, NH o S;
- (c) R₃ es H, alquilo C₁-C₅ saturado o insaturado, alcoxi C₁-C₅;
- (d) R₄ es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R₃ y

978

978
979
101

R4 se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_4 ,

(e) V es un enlace o un grupo alquilenos C_1-C_3 sustituido o insustituido; y

(f) R6 es H, OH, alquilo C_1-C_5 , alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, fenilo, ariloxi, SO_2R_7 , SR_7 , ciano, benciloxi, fenoxi, alquilcarboxamido o COOH en la que R7 es alquilo o haloalquilo.

10 19. Un compuesto de la Reivindicación 18 en el que V es metileno.

20. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 18 o 19 en el que X es propileno.

15

21. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 18, 19 o 20 en el que R3 es metilo.

20

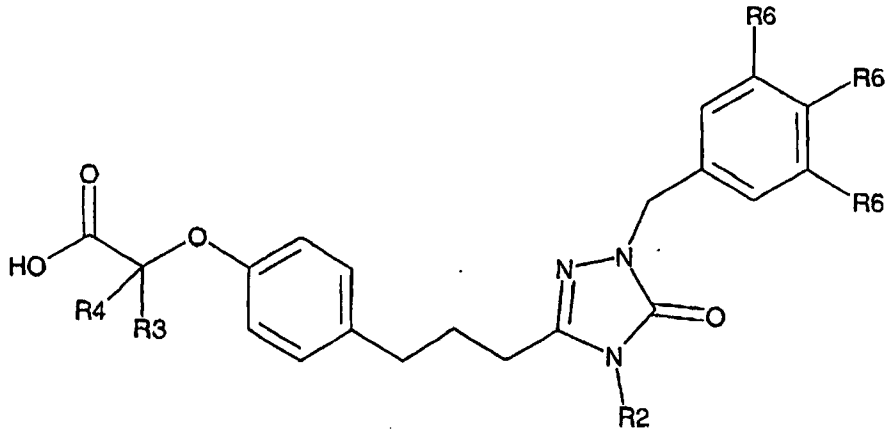
22. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 18, 19, 20 o 21 en el que R4 es metilo.

25

23. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2 que está representado por la siguiente fórmula estructural:

979

979 980
20



y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

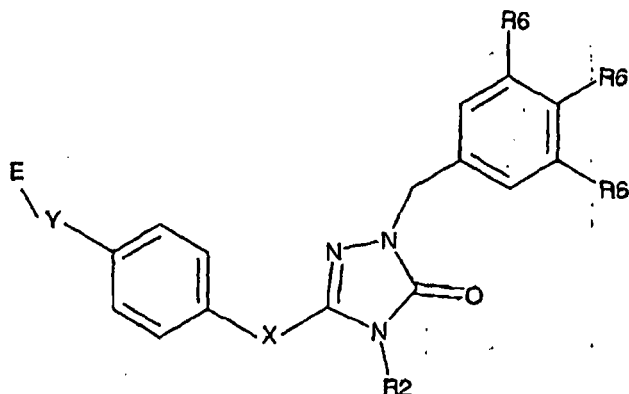
- 5 (a) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆;
- (b) R3 es H, alquilo C₁-C₅ saturado o insaturado, alcoxi C₁-C₅,
- 10 (c) R4 es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R3 y R4 se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄; y
- 15 (d) R6 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, OH, alquilo C₁-C₅, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, fenilo, ariloxi, SO₂R₇, SR₇, ciano, benciloxi, fenoxi, alquilcarboxamido o COOH en la que R7 es un
- 20 alquilo o haloalquilo.

24. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 4-23, que está representado por la siguiente fórmula estructural:

25

980

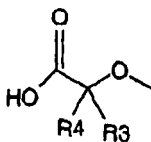
980 981
27



en la que R6 se selecciona independientemente del grupo
constituido por H, OH, alquilo C₁-C₅, alcoxi, halo,
haloalquilo, haloalcoxi, nitro, fenilo, ariloxi, SO₂R₇,
SR₇, ciano, benciloxi, fenoxi, alquilcarboxamido o COOH
en la que R7 es un alquilo o un haloalquilo.

25. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 1, 2 o 4-24 en el que hay dos
sustituyentes R6 sustituidos independientemente
seleccionados del grupo constituido por hidrógeno,
alquilo C₁-C₅, Cl, F, OCH₃, CF₃ y SCF₃.

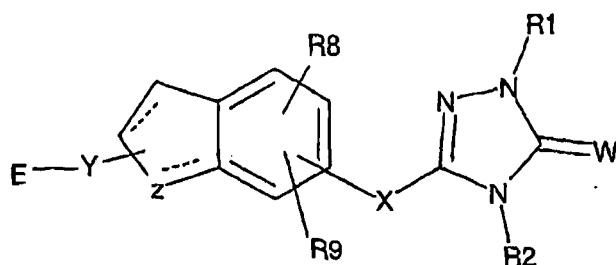
26. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 1, 2 o 4-25 en el que EY es



27. Un compuesto representado por la siguiente fórmula
estructural:

981

981
982
982



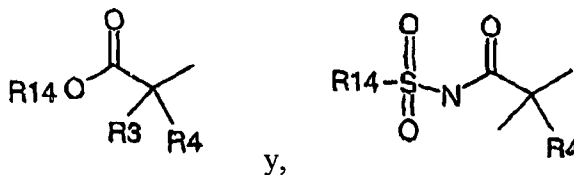
y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 5 (a) R1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, cicloalquilarilo C₃-C₆-alquilo C₀-C₂, y -CH₂-C(O)-R17-R18, en la
- 10 que R17 es O o NH y R18 es un bencilo opcionalmente sustituido;
- (b) W es O o S;
- (c) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alilo C₁-C₆, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, sulfonamida, amida, OR10
- 15 y cicloalquilo C₃-C₆;
- (d) X es un alquilenos C₂-C₅ de unión opcionalmente sustituido en el que un átomo de carbono del
- 20 elemento de unión puede estar sustituido con O, NH o S;
- (e) Y es C, O, S, NH o un enlace sencillo; y
- (f) E se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, C(R3)(R4)A, A, (CH₂)_nCOOR19 donde el
- 25 grupo (CH₂)_nCOOR19 está sustituido o sin sustituir con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo constituido por, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-

982

987
983
23

C₅, haloalquil C₁-C₅, halolacoxi C₁-C₅, nitro, ciano, CHO, hidroxí, ácido fenil alcanóico C₁-C₄, ariloxi, SO₂R₇, SR₇, benciloxi, alquilcarboxamido y COOH, donde R₇ es alquil o haloalquil,



donde

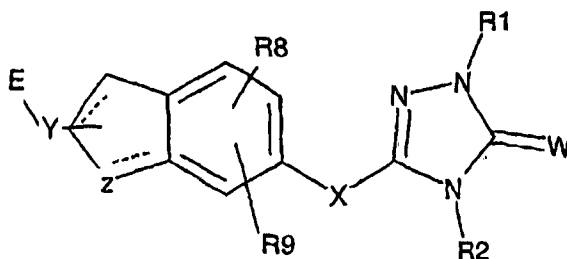
- (i) n es 0, 1, 2 o 3,
- (ii) A es un grupo funcional seleccionado del grupo constituido por carboxilo, alquilnitrilo C₁-C₃, carboxamida, sulfonamida sustituida o insustituida, acilsulfonamida sustituida o insustituida y tetrazol sustituido o insustituido;
- (iii) R₃ es H, alquilo C₁-C₅ saturado o insaturado, alcoxi C₁-C₅, y
- (iv) R₄ es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, arilalquilo C₀-C₄ y fenilo, o R₃ y R₄ se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄;
- (v) R₁₉ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, arilmetilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;
- (vi) R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en CF₃, fenil sustituido o sin sustituir, arilalquil-C₀₋₄ sustituido o sin sustituir, y alquil C₁-C₆
- (g) R₈ se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilenilo C₁-C₄, y halo;

983

983 984
2/4

- (h) R9 se selecciona independientemente el grupo
constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₄,
alquilenilo C₁-C₄, halo, arilo sustituido o
insustituido, arilalquilo C₁-C₄ sustituido o
insustituido, heteroarilo sustituido o
insustituido, alilo C₁-C₆ y OR₁₀;
- (i) R₁₀ se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄;
- (j) Z es alquilenilo C₀-C₃, O, S, N, O-(alquilenilo C₀-
C₂), S-(alquilenilo C₀-C₂) y N-(alquilenilo C₀-C₂); y
- (k) - - - es un enlace opcional para formar un doble
enlace.

28. Un compuesto de la Reivindicación 27 que tiene la
fórmula:



29. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 27 o 28 en el que A es COOH.

30. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 27, 28 o 29 en el que W es O.

31. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 27, 28, 29 o 30 en el que R₂ es
alquilo C₁-C₄.

32. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de

984.

984 985
25

las Reivindicaciones 27, 28, 29, 30 ó 31 en el que X es alquileno C₂-C₃.

5 33. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 27, 28, 29, 30, 31 o 32 en el que R1 es fenilo o bencilo opcionalmente sustituido.

10 34. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 27, 28, 29, 30, 31 o 32 en el que R1 es un grupo sustituido o insustituido seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, cicloalquilaril C₃-C₆-alquilo C₀-C₂ y fenilo.

15 35. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1-34 en el que dicho compuesto está radiomarcado.

20 36. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1-35 en el que dicho compuesto está tritiado.

25 37. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1-36, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 38. Un procedimiento de preparación de una triazoliona definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 a partir de una semicarbazida de acilo que comprende poner en contacto dicha semicarbazida de acilo con un ácido.

985

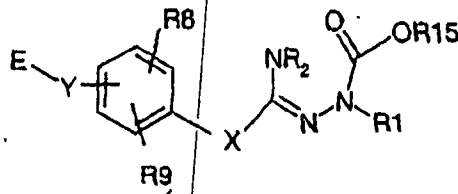
985
28986

39. Un procedimiento según se reivindica en la Reivindicación 38 en el que el ácido es ácido sulfónico.

5 40. Un procedimiento según se reivindica en la Reivindicación 38 en el que el ácido es clorhidrato de piridinio.

41. Un compuesto de fórmula:

10



15

que es un intermediario en la preparación de los compuestos de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 36, en donde

20

(a) R1 es hidrógeno o se selecciona del grupo constituido por un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄ y cicloalquilaril C₃-C₆-alquilo C₀-C₂;

25

(b) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alilo C₁-C₆, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, sulfonamida, amida, OR10 y cicloalquilo C₃-C₆;

30

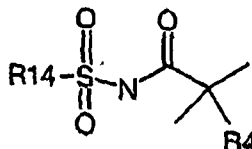
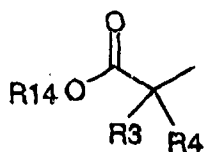
(c) X es un alquilenos C₂-C₅ de unión opcionalmente sustituido en el que un átomo de carbono del elemento de unión puede estar sustituido con O, NH o S;

(d) Y es C, O, S, NH o un enlace sencillo; y

986

286 987
27

(e) E se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, C(R3)(R4)A, A, (CH₂)_nCOOR19 donde el grupo (CH₂)_nCOOR19 está sustituido o sin sustituir con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo constituido por, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, haloalquil C₁-C₅, halolacoxi C₁-C₅, nitro, ciano, CHO, hidroxí, ácido fenil alcanóico C₁-C₄, ariloxi, SO₂R7, SR7, benciloxi, alquilcarboxamido y COOH, donde R7 es alquil o haloalquil,



y,

donde

- (i) n es 0, 1, 2 o 3,
- (ii) A es un grupo funcional seleccionado del grupo constituido por carboxilo, alquilnitrilo C₁-C₃, carboxamida, sulfonamida sustituida o insustituida, acilsulfonamida sustituida o insustituida y tetrazol sustituido o insustituido;
- (iii) R3 es H, alquilo C₁-C₅ saturado o insaturado, alcoxi C₁-C₅, y
- (iv) R4 es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, arilalquilo C₀-C₄ y fenilo o R3 y R4 se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄;
- (v) R19 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido y arilmetilo opcionalmente sustituido;
- (vi) R14 se selecciona del grupo que consiste en CF₃, fenil sustituido o sin sustituir, aril-alquil-

987

977 988
20

C₀₋₄ sustituido o sin sustituir, y alquil C_{1-C₆}

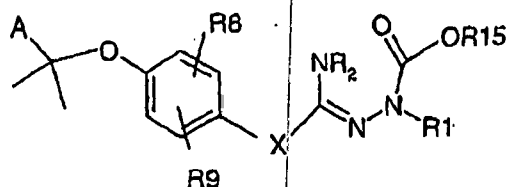
(f) R₈ se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-C₄},
alquilenilo C_{1-C₄} y halo;

5 (g) R₉ se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-C₄},
alquilenilo C_{1-C₄}, halo, arilo sustituido o
insustituido, arilalquilo C_{1-C₄} sustituido o
insustituido, heteroarilo sustituido o
10 insustituido, alilo C_{1-C₆}, y OR₁₀; y

(h) R₁₀ se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-C₄}; y

(i) R₁₅ se selecciona del grupo constituido por
hidrógeno y un sustituyente opcionalmente
15 sustituido seleccionado del grupo constituido
por alquilo C_{1-C₄}, arilo y bencilo.

42. Un compuesto de la Reivindicación 41 que tiene la
fórmula:



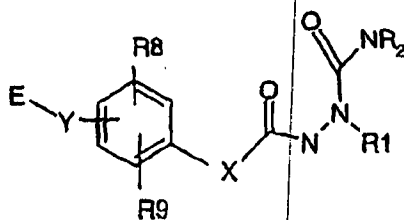
20

43. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 41 y 42 en el que R₁ es un grupo
sustituido o insustituido seleccionado del grupo
25 constituido por alquilo C_{1-C₈}, arilalquilo C_{0-C₄},
heteroarilalquilo C_{0-C₄}, cicloalquilaril C_{3-C₆}-alquilo C_{0-C₂}
y fenilo.

44. Un compuesto de fórmula:

988

288
 29 a89



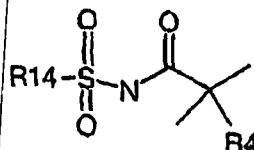
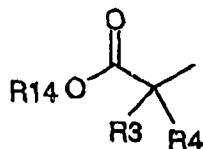
que es un intermediario en la preparación de los
 compuestos de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 36,
 en donde

- (a) R1 es hidrógeno o se selecciona del grupo
 constituido por un grupo sustituido o
 insustituido seleccionado del grupo constituido
 por alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄,
 heteroarilalquilo C₀-C₄ y cicloalquilaril C₃-C₆-
 alquilo C₀-C₂;
- (b) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido
 seleccionado del grupo constituido por alquilo
 C₁-C₆, alilo C₁-C₆, arilalquilo C₀-C₄,
 heteroarilalquilo C₀-C₄, sulfonamida, amida, OR10
 y cicloalquilo C₃-C₆;
- (c) X es un alquilenos C₂-C₅ de unión opcionalmente
 sustituido en el que un átomo de carbono del
 elemento de unión puede estar sustituido con O,
 NH o S;
- (d) Y es C, O, S, NH o un enlace sencillo; y
- (e) E se selecciona del grupo constituido por
 hidrógeno, C(R3)(R4)A, A, (CH₂)_nCOOR19 donde el
 grupo (CH₂)_nCOOR19 está sustituido o sin
 sustituir con uno a tres sustituyentes,
 seleccionados independientemente del grupo
 constituido por, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-
 C₅, haloalquil C₁-C₅, halolacoxi C₁-C₅, nitro,
 ciano, CHO, hidroxil, ácido fenil alcanóico C₁-C₄,

989

929
20990

ariloxi, SO_2R_7 , SR_7 , benciloxi, alquilcarboxamido
y COOH , donde R_7 es alquil o haloalqui,



y,

donde

- 5 (i) n es 0, 1, 2 o 3,
- (ii) A es un grupo ácido funcional seleccionado del grupo constituido por carboxilo, alquilnitrilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, carboxamida, sulfonamida sustituida o insustituida, acilsulfonamida sustituida o insustituida y tetrazol sustituido o insustituido;
- 10 (iii) R_3 es H , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ saturado o insaturado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$, y
- (iv) R_4 es H , halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, arilalquilo $\text{C}_0\text{-C}_4$ y fenilo o R_3 y R_4 se combinan para formar un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$;
- 15 (v) R_{19} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido y arilmetilo opcionalmente sustituido;
- 20 (vi) R_{14} se selecciona del grupo que consiste en CF_3 , fenil sustituido o sin sustituir, arilalquil- $\text{C}_0\text{-C}_4$ sustituido o sin sustituir, y alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$
- 25 (f) R_8 se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilenilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y halo;
- 30 (g) R_9 se selecciona independientemente del grupo

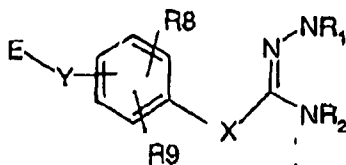
990

991
991
991

constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₄,
alquilenilo C₁-C₄, halo, arilo sustituido o
insustituido, arilalquilo C₁-C₄ sustituido o
insustituido, heteroarilo sustituido o
insustituido, alilo C₁-C₆, y OR₁₀; y

(h) R₁₀ se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄.

45. Un compuesto de fórmula:



que es un intermediario en la preparación de los
compuestos de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 36,
en donde

(a) R₁ es hidrógeno o se selecciona del grupo
constituido por un grupo sustituido o
insustituido seleccionado del grupo constituido
por alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄,
heteroarilalquilo C₀-C₄ y cicloalquilaril C₃-C₆-
alquilo C₀-C₂;

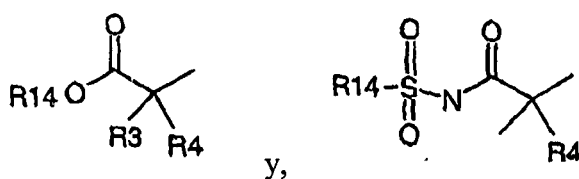
(b) R₂ es H o un grupo sustituido o insustituido
seleccionado del grupo constituido por alquilo
C₁-C₆, alilo C₁-C₆, arilalquilo C₀-C₄,
heteroarilalquilo C₀-C₄, sulfonamida, amida, OR₁₀
y cicloalquilo C₃-C₆;

(c) X es un alquilenilo C₂-C₅ de unión opcionalmente
sustituido en el que un átomo de carbono del
elemento de unión puede estar sustituido con O,
NH o S;

991

991
992
22

- (d) Y es C, O, S, NH o un enlace sencillo; y
- (e) E grupo $(CH_2)_nCOOR_{19}$ está sustituido o sin sustituir con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo constituido por, alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , haloalquil C_1-C_5 , halolacoxi C_1-C_5 , nitro, ciano, CHO, hidroxil, ácido fenil alcanóico C_1-C_4 , ariloxi, SO_2R_7 , SR_7 , benciloxi, alquilcarboxamido y COOH, donde R_7 es alquil o haloalquil,



donde

- (i) n es 0, 1, 2 o 3,
- (ii) A es un grupo ácido funcional seleccionado del grupo constituido por carboxilo, alquilnitrilo C_1-C_3 , carboxamida, sulfonamida sustituida o insustituida, acilsulfonamida sustituida o insustituida y tetrazol sustituido o insustituido;
- (iii) R_3 es H, alquilo C_1-C_5 saturado o insaturado, alcoxi C_1-C_5 , y
- (iv) R_4 es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilalquilo C_0-C_4 y fenilo o R_3 y R_4 se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_4 ;
- (v) R_{19} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido y arilmetilo opcionalmente sustituido;
- (vi) R_{14} se selecciona del grupo que consiste en

am

297 a93
B

CF₃, fenil sustituido o sin sustituir, aril-
alquil-C₀₋₄ sustituido o sin sustituir, y
alquil C_{1-C₆}

5 (f) R8 se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-C₄},
alquilenilo C_{1-C₄} y halo;

10 (g) R9 se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-C₄},
alquilenilo C_{1-C₄}, halo, arilo sustituido o
insustituido, arilalquilo C_{1-C₄} sustituido o
insustituido, heteroarilo sustituido o
insustituido, alilo C_{1-C₆}, y OR10; y

(h) R10 se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-C₄}.

15

46. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
laa Reivindicaciones 41-45 en el que X es alquilenilo C₂₋
C₅.

20

47. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 41 a 46 en el que A se selecciona
del grupo constituido por COOH y alquilnitrilo C_{1-C₃}.

25

48. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 41 a 47 en el que R2 es alquilo C₁₋
C₄.

30

49. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 41 a 48, en el que X es alquilenilo
C_{2-C₃}.

50. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de

297

973 974
34

las Reivindicaciones 41 a 49 en el que R1 es fenilo o
bencilo opcionalmente sustituido.

51. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
5 las Reivindicaciones 1, 3, 5, 6, 7, 24, 25, 27, 28, 41,
44 y 45 en el que E se selecciona del grupo constituido
por C(R3)(R4)A o (CH₂)_nCOOH sustituido o insustituido.

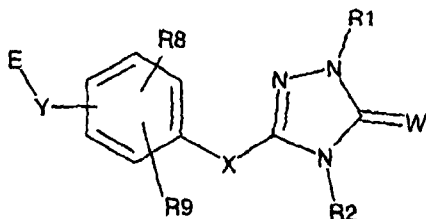
974

994
25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural I:

5



y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

10

(a) R1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, un grupo, sustituido o insustituido, seleccionado entre alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, cicloalquilaril C₃-C₆-alquilo C₀-C₂, y -CH₂-C(O)-R17-R18, en la que R17 es O o NH y R18 es bencilo opcionalmente sustituido;

15

(b) W es O o S;

(c) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alilo C₁-C₆, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, sulfonamida, amida, OR10 y cicloalquilo C₃-C₆;

20

(d) X es un alquilenos C₂-C₅ de unión opcionalmente sustituido en el que un átomo de carbono del elemento de unión puede estar sustituido con O, NH o S;

25

(e) Y es C, O, S, NH o un enlace sencillo; y

Eliminado: 1

995

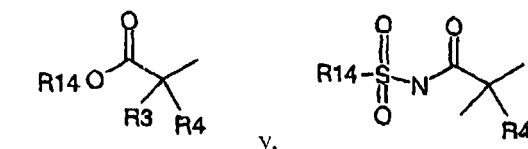
996
55

- (f) E se selecciona del grupo constituido por $C(R3)(R4)A$, A, $(CH_2)_nCOOR19$ donde el grupo $(CH_2)_nCOOR19$ está sustituido o sin sustituir con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo constituido por, alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , haloalquil C_1-C_5 , halolacoxi C_1-C_5 , nitro, ciano, CHO, hidroxilo, ácido fenil alcanóico C_1-C_4 , ariloxi, SO_2R7 , $SR7$, benciloxi, alquilcarboxamido y COOH, donde R7 es alquil o haloalquil,

Eliminado: hidrógeno,

Con formato: Sin Resaltar

Eliminado: alilo



donde

- (i) n es 0, 1, 2 o 3,
(ii) A es un grupo funcional seleccionado del grupo constituido por carboxilo, alquilnitrilo C_1-C_3 , carboxamida, sulfonamida sustituida o insustituida, acilsulfonamida sustituida o insustituida y tetrazol sustituido o insustituido;
(iii) R3 es H, alquilo C_1-C_5 saturado o insaturado, alcoxi C_1-C_5 , y
(iv) R4 es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilalquilo C_0-C_4 y fenilo o R3 y R4 se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_4 ;
(v) R19 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, arilmetilo opcionalmente sustituido y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

Eliminado: arilalquilo C_0-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 , tioarilo, alcoxiarilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , aminoarilo y aminoalquilo C_1-C_4 , y en la que ¶

99b
37

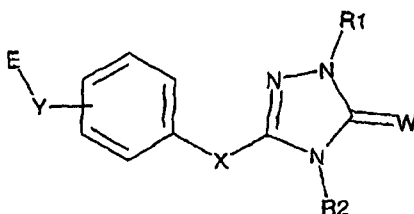
(vi) R14 se selecciona del grupo que consiste en
CF₃, fenil sustituido o sin sustituir, aril-
alquil-C₀₋₄ sustituido o sin sustituir, y alquil
C₁₋₆

(g) R8 se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₄,
alquilenilo C₁₋₄ y halo;

(h) R9 se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₄,
alquilenilo C₁₋₄, halo, arilo sustituido o
insustituido, arilalquilo C₁₋₄ sustituido o
insustituido, heteroarilo sustituido o
insustituido, alilo C₁₋₆, y OR10; y

(i) R10 se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₄,

2. Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 1,
representado por la siguiente fórmula estructura de
Fórmula I':



y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente
aceptables del mismo, en la que:

(a) R1 es un grupo sustituido o insustituido
seleccionado entre alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₀₋₂,
heteroarilalquilo C₀₋₂, cicloalquilaril C₃₋₆-
alquilo C₀₋₂ o fenilo;

997

97
30

- (b) W es O o S;
- (c) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido
seleccionado entre alquilo C₁-C₆, y cicloalquilo
C₃-C₆;
- 5 (d) X es un alquilenos C₂-C₅ de unión en el que un
átomo de carbono del elemento de unión puede
estar sustituido con O, NH o S;
- (e) Y es C, O, S, NH o un enlace sencillo; y
- (f) E es (CH₂)_nCOOH o C(R3)(R4)A, y en la que
- 10 (i) n es 0, 1, 2 o 3,
- (ii) A es un grupo funcional ácido, como por
ejemplo carboxilo, carboxamida, sulfonamida
sustituida o insustituida, o tetrazol
sustituido o insustituido,
- 15 (iii) R3 es H, alquilo C₁-C₅ saturado o
insaturado, alcoxi C₁-C₅, y
- (iv) R4 es H, halo, un grupo sustituido o
insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅,
alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R3
y R4 se combinan para formar un cicloalquilo
C₃-C₄.
- 20

3. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las
Reivindicaciones 1 o 2 en el que W es O.

25

4. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las
Reivindicaciones 1, 2 o 3 en el que A es COOH.

Eliminado: <#>Un
compuesto según se
reivindica en
cualquiera de las
Reivindicaciones 1, 2 o
3 en el que E es A.1

Con formato: Numeración y
viñetas

5. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las
Reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 en el que Y es O.

Eliminado: o 4

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: o 5

6. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las

Con formato: Numeración y
viñetas

998

978 39
Eliminado: o 5

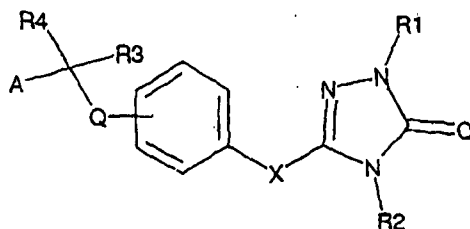
Reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 en el que Y es C.

7. Un compuesto según se reivindica en una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en el que X es propileno.

8. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es ácido 2-[4-[3-[2,5-dihidro-1-[(4-metilfenil)metil]-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil]fenoxi]-2-metil-propanoico.

9. Un compuesto de la Reivindicación 8 que es ácido 2-[4-[3-[2,5-dihidro-1-[(4-metilfenil)metil]-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil]fenoxi]-2-metil-propanoico cristalino que tiene un esquema de difracción de rayos X que comprende al menos uno de los siguientes picos: 13,2 +/- 0,2, 15,9 +/- 0,2, 20,7 +/- 0,2 y 24,1 +/- 0,2 en 2θ cuando se obtiene a partir de una fuente de radiación de cobre.

10. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2, 4 o 7 que está representado por la siguiente fórmula estructural:



y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

(a) R1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₈, alrilalquilo

Eliminado: 1
<#>Un compuesto de la Reivindicación 7 en el que E se selecciona del grupo constituido por arilalquilo C₆-C₄, tioalquilo C₁-C₄, tioarilo, alcoxiarilo C₁-C₄, alcoxialquilo C₁-C₄, aminoarilo y aminoalquilo C₁-C₄.
<#>Un compuesto según se reivindica en una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 6 o 7 en el que E es un grupo de fórmula:
<sp>
en la que R14 se selecciona del grupo constituido por CF₃, fenilo sustituido o insustituido, arilalquilo C₆-C₄, sustituido o insustituido y alquilo C₁-C₆.
<#>Un compuesto según se reivindica en una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 6 o 7 en el que E es un grupo de fórmula:
<sp>
en la que R14 se selecciona del grupo constituido por CF₃, fenilo sustituido o insustituido, arilalquilo C₆-C₄, sustituido o insustituido y alquilo C₁-C₆.
<#>Un compuesto según se reivindica en una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 en el que X es un alquileno C₂-C₅ opcionalmente sustituido.

Eliminado: 7, 8, 9, 10 u 11

Con formato: Numeración y viñetas

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: 13

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: 5, 11 o 12

qqa

077

40

C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄,
cilcoalquilarilalquilo C₀-C₂, y -CH₂-C(O)-R17-
R18, en la que R17 es O o NH y R18 es bencilo
opcionalmente sustituido;

- 5 (b) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido
seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo
C₃-C₆ y heteroarilo;
- 10 (c) X es un alquilenos C₂-C₅ de unión en el que un
átomo de carbono del elemento de unión puede
estar sustituido con O, NH o S;
- (d) Q es C, O o S;
- (e) A es un grupo funcional seleccionado del grupo
constituido por carboxilo, alquilnitrilo C₁-C₃,
carboxamida, sulfonamida sustituida o
15 insustituida, acilsulfonamida sustituida o
insustituida y tetrazol sustituido o
insustituido;
- (f) R3 es H, alquilo C₁-C₅ sustituido o insustituido,
alcoxi C₁-C₅; y
- 20 (g) R4 es H, halo, un grupo sustituido o
insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅,
alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R3 y
R4 se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄.

25 11. Un compuesto según se reivindica en la
Reivindicación 10 en el que A es COOH.

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 15

12. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 10 o 11 en el que R3 es metilo.

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 15 o 16

30 13. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 10, 11 o 12 en el que R4 es metilo.

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 15, 16 o 17

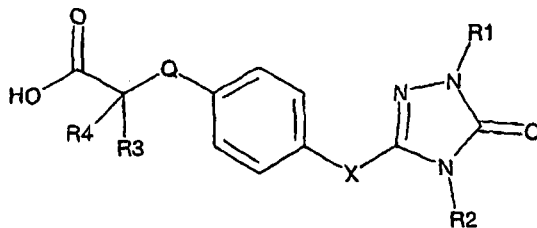
1000
A1

14. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 7 que está representado por la fórmula estructural:

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: , 11 o 12

Eliminado: <sp>



y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- (a) R1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, un grupo sustituido o insustituido seleccionada entre alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, cicloalquilaril C₃-C₆-alquilo C₀-C₂, y -CH₂-C(O)-R17-R18, en la que R17 es O o NH y R18 es bencilo opcionalmente sustituido;
- (b) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heteroarilo;
- (c) X es un alquileno C₁-C₅ opcionalmente sustituido en el que un átomo de carbono del elemento de unión puede estar sustituido con O, NH o S;
- (d) Q es C, O o S;
- (e) R3 es H, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅; y
- (f) R4 es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R3 y R4 se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄.

1001

1001
42

15. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 3-7, 10-13 o 14 en el que R1 se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄ y cicloalquilaril C₃-C₆-alquilo C₀-C₂ sustituido o insustituido.

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: -12, 15, 16, 17, 18 o 19

16. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 3-7, 10-13 14 o 15, en el que R1 es arilo sustituido.

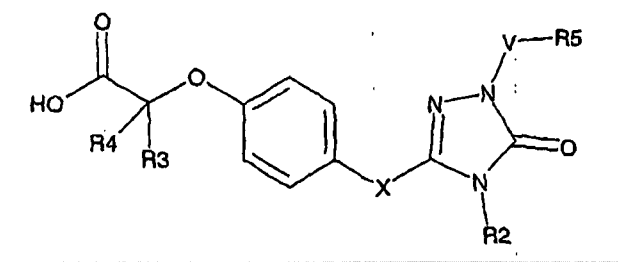
Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: -12, 15, 16, 17, 18, 19 o 20

17. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 7 que está representado por la siguiente fórmula estructural:

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: , 11 o 12



Eliminado: 1

y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- (a) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heteroarilo;
- (b) X es un alquileno C₂-C₅ opcionalmente sustituido en el que un átomo de carbono del elemento de unión puede estar sustituido con O, NH o S;
- (c) R3 es H, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅;
- (d) R4 es H, halo, un grupo sustituido o

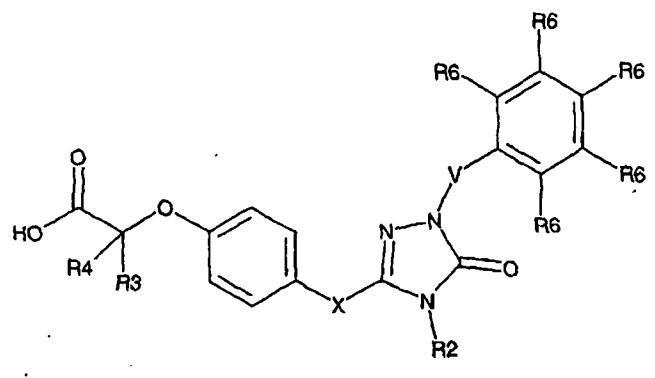
Eliminado: 1

1002

1002
43

- insustituido seleccionado entre alquilo C_1-C_5 ,
alcoxi C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_6 y fenilo, o R_3 y
 R_4 se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_4 ;
(e) V es un enlace o un grupo alquileno C_1-C_3
sustituido o insustituido; y
(f) R_5 es un grupo sustituido o insustituido
seleccionado entre grupos arilo, heteroarilo y
cicloalquilo.

10 | 18. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 1, 2 o 7 que está representado por
la siguiente fórmula estructural:



Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: , 11 o 12

15 | y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente
aceptables del mismo, en la que:

- (a) R_2 es H o un grupo sustituido o insustituido
seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo
 C_3-C_6 ;
(b) X es un alquileno C_2-C_5 opcionalmente sustituido
en el que un átomo de carbono del elemento de
unión puede estar sustituido con O, NH o S;
(c) R_3 es H, alquilo C_1-C_5 saturado o insaturado,
alcoxi C_1-C_5 ;
(d) R_4 es H, halo, un grupo sustituido o

Eliminado: 1

1
1
1
1
1

Eliminado: y heteroarilo
[[suprimir_heteroarilo]]

Eliminado: 1

1003

1003
44

insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅,
alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R₃ y
R₄ se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄,

(e) V es un enlace o un grupo alquileno C₁-C₃
sustituido o insustituido; y

(f) R₆ es H, OH, alquilo C₁-C₅, alcoxi, halo,
haloalquilo, haloalcoxi, nitro, fenilo, ariloxi,
SO₂R₇, SR₇, ciano, benciloxi, fenoxi,
alquilcarboxamido o COOH en la que R₇ es alquilo
o haloalquilo.

19. Un compuesto de la Reivindicación 18 en el que V es
metileno.

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 23

20. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 18 o 19 en el que X es propileno.

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 23 o 24

21. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 18, 19 o 20 en el que R₃ es metilo.

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 23, 24 o 25

22. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 18, 19, 20 o 21 en el que R₄ es
metilo.

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 23, 24, 25 o
26

23. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 1 o 2 que está representado por la
siguiente fórmula estructural:

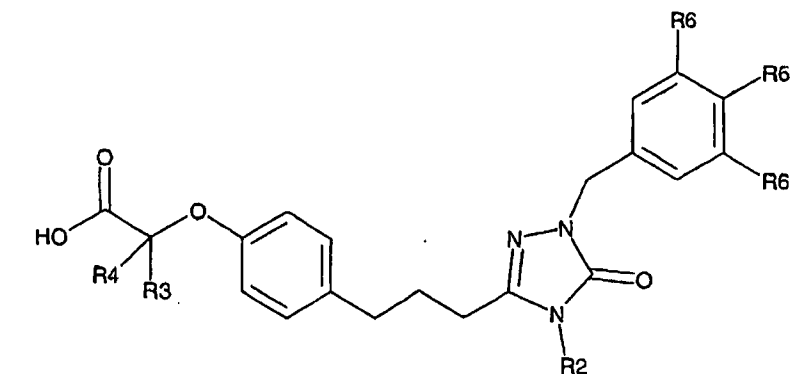
Con formato: Numeración y
viñetas

1004

11004

Eliminado: <sp>

45



y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

(a) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆;

Eliminado: y heteroarilo
{suprimir heteroarilo}

(b) R3 es H, alquilo C₁-C₅ saturado o insaturado, alcoxi C₁-C₅,

(c) R4 es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R3 y R4 se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄; y

(d) R6 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, OH, alquilo C₁-C₅, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, fenilo, ariloxi, SO₂R₇, SR₇, ciano, benciloxi, fenoxi, alquilcarboxamido o COOH en la que R7 es un alquilo o haloalquilo.

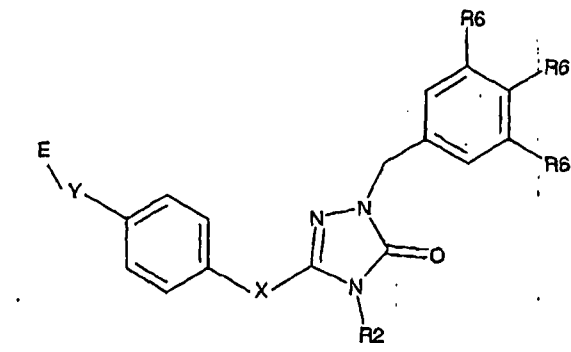
24. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 4-23, que está representado por la siguiente fórmula estructural:

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: 8

1005

1005



Eliminado: <ap>

116

en la que R6 se selecciona independientemente del grupo
constituido por H, OH, alquilo C₁-C₅, alcoxi, halo,
haloalquilo, haloalcoxi, nitro, fenilo, ariloxi, SO₂R₇,
SR₇, ciano, benciloxi, fenoxi, alquilcarboxamido o COOH
en la que R7 es un alquilo o un haloalquilo.

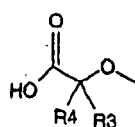
Eliminado: 1
1

25. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 1, 2 o 4-24 en el que hay dos
sustituyentes R6 sustituidos independientemente
seleccionados del grupo constituido por hidrógeno,
alquilo C₁-C₅, Cl, F, OCH₃, CF₃ y SCF₃.

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 9

26. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 1, 2 o 4-25 en el que EY es



Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 30

Eliminado: <ap>

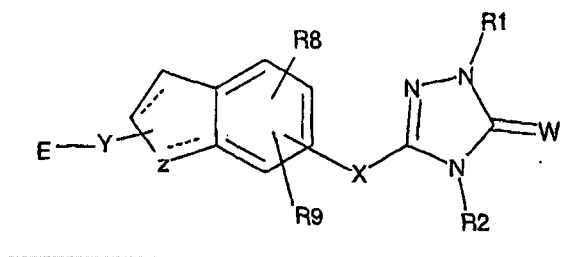
27. Un compuesto representado por la siguiente fórmula
estructural:

Con formato: Numeración y
viñetas

1006

1006

217



y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 5 (a) R1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, cicloalquilarilo C₃-C₆-alquilo C₀-C₂, y -CH₂-C(O)-R17-R18, en la
- 10 que R17 es O o NH y R18 es un bencilo opcionalmente sustituido;
- (b) W es O o S;
- (c) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado del grupo constituido por alquilo
- 15 C₁-C₆, alilo C₁-C₆, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, sulfonamida, amida, OR10 y cicloalquilo C₃-C₆;
- (d) X es un alquilenos C₂-C₅ de unión opcionalmente sustituido en el que un átomo de carbono del
- 20 elemento de unión puede estar sustituido con O, NH o S;
- (e) Y es C, O, S, NH o un enlace sencillo; y
- (f) E se selecciona del grupo constituido por
- 25 hidrógeno, C(R3)(R4)A, A, (CH₂)_nCOOR19 donde el grupo (CH₂)_nCOOR19 está sustituido o sin sustituir con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo

Eliminado: 1

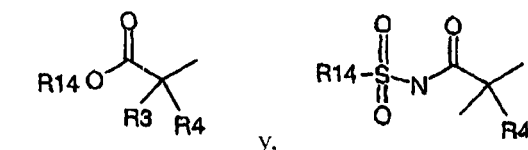
Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: un grupo sustituido o insustituido constituido por (CH₂)_nCOOR19, alquilo C₁-C₆, alilo C₁-C₆, arilalquilo C₀-C₄, tioalquilo C₁-C₄, tioarilo, alcoxiarilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, aminoarilo y aminoalquilo C₁-C₄, y en la que

1007

1007
48

constituido por, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, haloalquil C₁-C₅, halolacoxi C₁-C₅, nitro, ciano, CHO, hidroxí, ácido fenil alcanóico C₁-C₄, ariloxi, SO₂R₇, SR₇, benciloxi, alquilcarboxamido y COOH, donde R₇ es alquil o haloalqui,



donde

- (i) n es 0, 1, 2 o 3,
- (ii) A es un grupo funcional seleccionado del grupo constituido por carboxilo, alquilnitrilo C₁-C₃, carboxamida, sulfonamida sustituida o insustituida, acilsulfonamida sustituida o insustituida y tetrazol sustituido o insustituido;
- (iii) R₃ es H, alquilo C₁-C₅ saturado o insaturado, alcoxi C₁-C₅, y
- (iv) R₄ es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, arilalquilo C₀-C₄ y fenilo, o R₃ y R₄ se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄;
- (v) R₁₉ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, arilmetilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;
- (vi) R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en CF₃, fenil sustituido o sin sustituir, arilalquil-C₀₋₄ sustituido o sin sustituir, y alquil C₁-C₆
- (g) R₈ se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₄,

Eliminado: 1

Con formato: Numeración y viñetas

Con formato: Sangría:
Izquierda: 2,52 cm, Sangría francesa: 0,97 cm, Numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 2,52 cm + Tabulación después de: 3,79 cm + Sangría: 3,79 cm, Tabulaciones: 3,49 cm, Lista con tabulaciones + No en 3,79 cm

1008

1008

99

alquilenilo C₁-C₄, y halo;

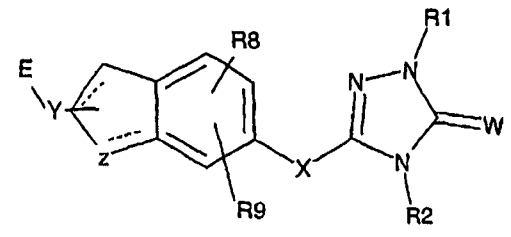
(h) R₉ se selecciona independientemente el grupo
constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₄,
alquilenilo C₁-C₄, halo, arilo sustituido o
insustituido, arilalquilo C₁-C₄ sustituido o
insustituido, heteroarilo sustituido o
insustituido, alilo C₁-C₆ y OR₁₀;

(i) R₁₀ se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

(j) Z es alquilenilo C₀-C₃, O, S, N, O-(alquilenilo C₀-
C₂), S-(alquilenilo C₀-C₂) y N-(alquilenilo C₀-C₂); y

(k) - - - es un enlace opcional para formar un doble
enlace.

28. Un compuesto de la Reivindicación 27 que tiene la
fórmula:



29. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 27 o 28 en el que A es COOH.

30. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 27, 28 o 29 en el que W es O.

31. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 27, 28, 29 o 30 en el que R₂ es
alquilo C₁-C₄.

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 32

Eliminado: ¶
<#>Un compuesto de las
Reivindicaciones 32 o
33 representado por la
fórmula estructural:¶

<sp>¶
¶
¶
<#>Un compuesto de la
Reivindicación 32
representado por la
fórmula estructural:¶

<sp>¶
¶
¶
¶
¶
¶

<#>Un compuesto de las
Reivindicaciones 32 o
33 representado por la
siguiente estructura:¶

<sp>¶
¶
¶
¶
¶
¶

<#>Un compuesto de las
Reivindicaciones 32 o
33 representado por la
siguiente estructura:¶

<sp>¶
¶
¶

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 32, 33, 34,
35, 36 o 37

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 32, 33, 34,
35, 36, 37 o 38

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 32, 33, 34,
35, 36, 37, 38 o 39

1009

1009
50

32. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 27, 28, 29, 30 o 31 en el que X es alquilenos C₂-C₃.
- 5 33. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 27, 28, 29, 30, 31 o 32 en el que R1 es fenilo o bencilo opcionalmente sustituido.
- 10 34. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 27, 28, 29, 30, 31 o 32 en el que R1 es un grupo sustituido o insustituido seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, cicloalquilaril C₃-C₆-alquilo C₀-C₂ y fenilo.
- 15 35. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1-34 en el que dicho compuesto está radiomarcado.
- 20 36. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1-35 en el que dicho compuesto está tritiado.
- 25 37. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1-36, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 38. Un procedimiento de preparación de una triazolona definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 a partir de una semicarbazida de acilo que comprende poner

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 o 41

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 o 42

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: 4

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: 44

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: 45

Eliminado: ¶
<#>Un procedimiento para modular el receptor activa del proliferador de peroxisoma, que comprende la etapa de conectar el receptor con al menos un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1-43, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.¶
¶
<#>El procedimiento de la Reivindicación 47, en el que receptor de peroxisoma activado por un proliferador es un receptor α.¶
¶
<#>Un procedimiento de tratamiento de la diabetes mellitus en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de las Reivindicaciones 1-43, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.¶
¶
<#>Un procedimiento de prevención de la diabetes mellitus en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las Reivindicaciones 1-43, o una sal, solvato o hidrato ... [1]

Eliminado: <#>Un procedimiento de prevención de enfermedades cardiovasculares e ... [2]

Con formato: Numeración y viñetas

1010
57

en contacto dicha semicarbazida de acilo con un ácido.

39. Un procedimiento según se reivindica en la Reivindicación 38 en el que el ácido es ácido sulfónico.

Con formato: Numeración y viñetas

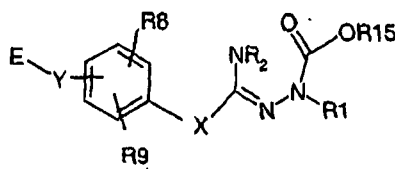
Eliminado: 69

40. Un procedimiento según se reivindica en la Reivindicación 38 en el que el ácido es clorhidrato de piridinio.

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: 69

41. Un compuesto de fórmula:



Eliminado: 1
<#>Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 69, 70 o 71 en el que la triazalona está representada por la fórmula I.1

Con formato: Numeración y viñetas

que es un intermediario en la preparación de los compuestos de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 36, en donde

Eliminado: la que

(a) R1 es hidrógeno o se selecciona del grupo constituido por un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄ y cicloalquilaril C₃-C₆-alquilo C₀-C₂;

(b) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alilo C₁-C₆, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, sulfonamida, amida, OR10 y cicloalquilo C₃-C₆;

(c) X es un alquileno C₂-C₅ de unión opcionalmente sustituido en el que un átomo de carbono del elemento de unión puede estar sustituido con O, NH o S;

Eliminado: C₁

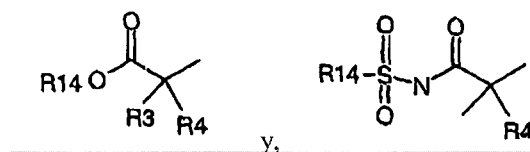
1011

1011
B2

(d) Y es C, O, S, NH o un enlace sencillo; y

(e) E se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, C(R3)(R4)A, A, (CH₂)_nCOOR19 donde el grupo (CH₂)_nCOOR19 está sustituido o sin sustituir con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo constituido por, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, haloalquil C₁-C₅, halolacoxi C₁-C₅, nitro, ciano, CHO, hidroxí, ácido fenil alcanóico C₁-C₄, ariloxi, SO₂R7, SR7, benciloxi, alquilcarboxamido y COOH, donde R7 es alquil o haloalqui,

Con formato: Numeración y viñetas



donde

(i) n es 0, 1, 2 o 3,

(ii) A es un grupo funcional seleccionado del grupo constituido por carboxilo, alquilnitrilo C₁-C₃, carboxamida, sulfonamida sustituida o insustituida, acilsulfonamida sustituida o insustituida y tetrazol sustituido o insustituido;

(iii) R3 es H, alquilo C₁-C₅ saturado o insaturado, alcoxi C₁-C₅, y

(iv) R4 es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, arilalquilo C₀-C₄ y fenilo o R3 y R4 se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄;

(v) R19 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido y arilmetilo opcionalmente sustituido;

(vi) R14 se selecciona del grupo que consiste en

Eliminado: <#>E se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, (CH₂)_nCOOR19, C(R3)(R4)A, A, sustituido o insustituido, seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₅, alilo C₁-C₆, arilalquilo C₀-C₄, tioalquilo C₁-C₄, tioarilo, alcoxiarilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, aminoarilo y aminoalquilo C₁-C₄, y en la que f

Eliminado: f

Con formato: Sangría: Izquierda: 2,5 cm

Eliminado: (v) .

1012

53

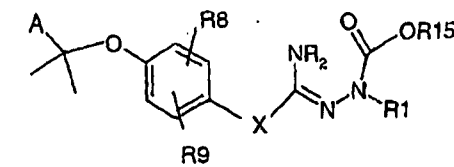
CF₃, fenil sustituido o sin sustituir, aril-alquil-
C₀₋₄ sustituido o sin sustituir, y alquil C_{1-C₆}

- (f) R₈ se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-C₄},
alquilenilo C_{1-C₄} y halo;
- (g) R₉ se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-C₄},
alquilenilo C_{1-C₄}, halo, arilo sustituido o
insustituido, arilalquilo C_{1-C₄} sustituido o
insustituido, heteroarilo sustituido o
insustituido, alilo C_{1-C₆}, y OR₁₀; y
- (h) R₁₀ se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-C₄}; y
- (i) R₁₅ se selecciona del grupo constituido por
hidrógeno y un sustituyente opcionalmente
sustituido seleccionado del grupo constituido
por alquilo C_{1-C₄}, arilo y bencilo.

Eliminado: 1

Con formato: Numeración y
viñetas

42. Un compuesto de la Reivindicación 41 que tiene la
fórmula:



43. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 41 y 42 en el que R₁ es un grupo
sustituido o insustituido seleccionado del grupo
constituido por alquilo C_{1-C₈}, arilalquilo C_{0-C₄},
heteroarilalquilo C_{0-C₄}, cicloalquilaril C_{3-C₆}-alquilo C<sub>0-
C₂</sub> y fenilo.

Eliminado: 73

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: <sp>

Eliminado: 1

¶
¶
¶
<#>Un compuesto según
se reivindica en
cualquiera de las
Reivindicaciones 73 y
74 en el que X es
alquilenilo C_{2-C₃}.¶
¶
<#>Un compuesto según
se reivindica en
cualquiera de las
Reivindicaciones 73, 74
o 75 en el que A se
selecciona del grupo
constituido por COOH y
alquilnitrilo C_{1-C₃}.¶
¶
<#>Un compuesto según
se reivindica en
cualquiera de las
Reivindicaciones 73,
74, 75 o 76 en el que
R₂ es alquilo C_{1-C₄}.¶
¶
<#>Un compuesto según
se reivindica en
cualquiera de las
Reivindicaciones 73,
74, 75, 76 o 77 en el
que X es alquilenilo C<sub>2-
C₃</sub>.¶
¶
<#>Un compuesto según
se reivindica en
cualquiera de las
Reivindicaciones 73,
74, 75, 76, 77 o 78 en
el que R₁ es fenilo o
bencilo opcionalmente
sustituido.¶
¶

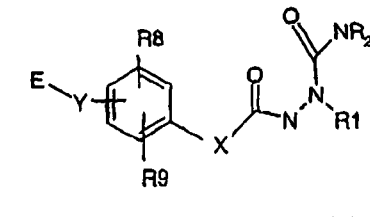
Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 73, 74, 75,
76, 77, 78 o 79

1013

54

44. Un compuesto de fórmula:



Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: <sp>

que es un intermediario en la preparación de los compuestos de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 36, en donde

Eliminado: en la que1

(a) R1 es hidrógeno o se selecciona del grupo constituido por un grupo sustituido o insustituido seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄ y cicloalquilaril C₃-C₆-alquilo C₀-C₂;

(b) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alilo C₁-C₆, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, sulfonamida, amida, OR10 y cicloalquilo C₃-C₆;

(c) X es un alquilenos C₂-C₅ de unión opcionalmente sustituido en el que un átomo de carbono del elemento de unión puede estar sustituido con O, NH o S;

Eliminado: 1

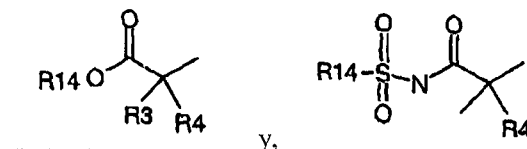
(d) Y es C, O, S, NH o un enlace sencillo; y

(e) E se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, C(R3)(R4)A, A, (CH₂)_nCOOR19 donde el grupo (CH₂)_nCOOR19 está sustituido o sin sustituir con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo constituido por, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-

Con formato: Numeración y viñetas

1014
5

C₅, haloalquil C₁-C₅, halolacoxi C₁-C₅, nitro, ciano, CHO, hidroxil, ácido fenil alcanóico C₁-C₄, ariloxi, SO₂R₇, SR₇, benciloxi, alquilcarboxamido y COOH, donde R₇ es alquil o haloalquil,



donde

- 10
- (i) n es 0, 1, 2 o 3,
- (ii) A es un grupo ácido funcional seleccionado del grupo constituido por carboxilo, alquilnitrilo C₁-C₃, carboxamida, sulfonamida sustituida o insustituida, acilsulfonamida sustituida o insustituida y tetrazol sustituido o insustituido;
- 15
- (iii) R₃ es H, alquilo C₁-C₅ saturado o insaturado, alcoxi C₁-C₅, y
- (iv) R₄ es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, arilalquilo C₀-C₄, y fenilo o R₃ y R₄ se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄;
- 20
- (v) R₁₉ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido y arilmetilo opcionalmente sustituido;
- 25
- (vi) R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en CF₃, fenil sustituido o sin sustituir, arilalquil-C₀₋₄ sustituido o sin sustituir, y alquil C₁-C₆
- 30
- (f) R₈ se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₄,

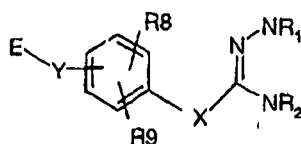
Eliminado: se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, o se selecciona del grupo constituido por (CH₂)_nCOOR₁₉, C(R₃)(R₄)A, sustituido o insustituido, alquilo C₁-C₆, alilo C₁-C₆, arilalquilo C₀-C₄, tioalquilo C₁-C₄, tioarilo, alcoxiarilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, aminoarilo y aminoalquilo C₁-C₄, y en la que 1

1015
56

alquilenilo C₁-C₄ y halo;

- (g) R₉ se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilenilo C₁-C₄, halo, arilo sustituido o insustituido, arilalquilo C₁-C₄ sustituido o insustituido, heteroarilo sustituido o insustituido, alilo C₁-C₆, y OR₁₀; y
- (h) R₁₀ se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄.

45. Un compuesto de fórmula:



que es un intermediario en la preparación de los compuestos de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 36, en donde

- (a) R₁ es hidrógeno o se selecciona del grupo constituido por un grupo sustituido o insustituido seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄ y cicloalquilaril C₃-C₆-alquilo C₀-C₂;
- (b) R₂ es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alilo C₁-C₆, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, sulfonamida, amida, OR₁₀ y cicloalquilo C₃-C₆;
- (c) X es un alquilenilo C₂-C₅ de unión opcionalmente sustituido en el que un átomo de carbono del

Eliminado: 1
<#>Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 81 en la que X es alquilenilo C₂-C₅.¶
¶
<#>Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 81 u 82 en el que A se selecciona del grupo constituido por COOH y alquilnitrilo C₁-C₃.¶
¶
<#>Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 81, 82 u 83 en el que R₂ es alquilo C₁-C₄.¶
¶
<#>Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 81, 82, 83 u 84 en el que X es alquilenilo C₂-C₃.¶
¶
<#>Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 81, 82, 83, 84 u 85 en el que R₁ es fenilo o bencilo opcionalmente sustituido.¶

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: en la que¶

Eliminado: 1

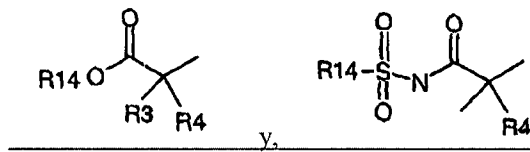
1016
ST

elemento de unión puede estar sustituido con O,
NH o S;

(d) Y es C, O, S, NH o un enlace sencillo; y

(e) E grupo $(CH_2)_nCOOR_{19}$ está sustituido o sin
sustituir con uno a tres sustituyentes,
seleccionados independientemente del grupo
constituido por, alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-
 C_5 , haloalquil C_1-C_5 , halolacoxi C_1-C_5 , nitro,
ciano, CHO, hidroxilo, ácido fenil alcanóico C_1-C_4 ,
ariloxi, SO_2R_7 , SR_7 , benciloxi, alquilcarboxamido
y COOH, donde R_7 es alquil o haloalqui,

Con formato: Numeración y
viñetas



donde

(i) n es 0, 1, 2 o 3,

(ii) A es un grupo ácido funcional seleccionado del
grupo constituido por carboxilo, alquilnitrilo
 C_1-C_3 , carboxamida, sulfonamida sustituida o
insustituida, acilsulfonamida sustituida o
insustituida y tetrazol sustituido o
insustituido;

(iii) R_3 es H, alquilo C_1-C_5 saturado o insaturado,
alcoxi C_1-C_5 , y

(iv) R_4 es H, halo, un grupo sustituido o
insustituido seleccionado entre alquilo C_1-C_5 ,
alcoxi C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilalquilo
 C_0-C_4 y fenilo o R_3 y R_4 se combinan para
formar un cicloalquilo C_3-C_4 ;

(v) R_{19} se selecciona del grupo constituido por
hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente
sustituido y arilmetilo opcionalmente

Eliminado: se selecciona
del grupo constituido
por hidrógeno, o se
selecciona del grupo
constituido por
 $(CH_2)_nCOOR_{19}$,
 $C(R_3)(R_4)A$, sustituido
o insustituido, alquilo
 C_1-C_6 , alilo C_1-C_6 ,
arilalquilo C_0-C_4 ,
tioalquilo C_1-C_4 ,
tioarilo, alcoxiarilo
 C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 ,
alquilo C_1-C_4 ,
aminoarilo y
aminoalquilo C_1-C_4 , y en
la que f

Con formato: Sangría:
Primera línea: 0,59 cm

Eliminado: (v)

Con formato: Numerado +
Nivel: 2 + Estilo de
numeración: i, ii, iii, ... + Iniciar
en: 5 + Alineación: Izquierda +
Alineación: 2,52 cm +
Tabulación después de: 4,42
cm + Sangría: 4,42 cm,
Tabulaciones: 3,75 cm,
Izquierda

1017

10A
50

sustituido;

(vi) R14 se selecciona del grupo que consiste en
CF₃, fenil sustituido o sin sustituir, aril-
alquil-C₀₋₄ sustituido o sin sustituir, y
alquil C_{1-C₆}

(f) R8 se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-C₄},
alquilenilo C_{1-C₄} y halo;

(g) R9 se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-C₄},
alquilenilo C_{1-C₄}, halo, arilo sustituido o
insustituido, arilalquilo C_{1-C₄} sustituido o
insustituido, heteroarilo sustituido o
insustituido, alilo C_{1-C₆}, y OR10; y

(h) R10 se selecciona independientemente del grupo
constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-C₄}.

Eliminado: 1

Con formato: Numeración y
viñetas

46. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 41-45 en el que X es alquilenilo C₂₋
C₅.

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 6n 87

47. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 41 a 46 en el que A se selecciona
del grupo constituido por COOH y alquilnitrilo C_{1-C₃}.

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 87 u 88

48. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 41 a 47 en el que R2 es alquilo C₁₋
C₄.

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 87, 88 u 89

49. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de
las Reivindicaciones 41 a 48, en el que X es alquilenilo
C_{2-C₃}.

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 87, 88, 89 o 9

Eliminado: 0

1018
2019

50. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 41 a 49 en el que R1 es fenilo o bencilo opcionalmente sustituido.

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: 87, 88, 89, 90 o 91

51. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 3, 5, 6, 7, 24, 25, 27, 28, 41, 44 y 45 en el que E se selecciona del grupo constituido por C(R3)(R4)A o (CH₂)_nCOOH sustituido o insustituido.

Con formato: Numeración y viñetas

Eliminado: 6, 7, 11, 12, 29, 30, 32, 33, 73, 81, 84, 85, 86, 87, 88, 91, 917, o 92

Eliminado: hidrógeno,

Eliminado: seleccionado del grupo constituido por (CH₂)_nCOOH, alquilo C₁-C₆, alilo C₁-C₆, arilalquilo C₀-C₄, tioalquilo C₁-C₄, tioarilo, alcoxiarilo C₁-C₄, alcoxilquilo C₁-C₄, aminoarilo y aminoalquilo C₁-C₄.

Eliminado: ¶

Un compuesto según se describe en cualquiera de los ejemplos de la presente memoria descriptiva.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 2,724
FECHA : ENERO 9 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-039013- -00005-0000

Fecha: 2008-01-09 15:24:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106793	09/01/2008	15,878,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		84 FUSION DE SOLICITUD	103,000.00
TOTAL :			\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

United States Patent [19]

Boudakian et al.

[11] Patent Number: 5,112,983

[45] Date of Patent: May 12, 1992

[54] PROCESS FOR PRODUCING 1,2,4-TRIAZOL-5-ONE USING ORGANIC SULFONIC ACIDS AND POLYMERS THEREOF AS A CATALYST

[75] Inventors: Max M. Boudakian, Pittsford;
Delmer A. Fidler, Rochester, both of
N.Y.

[73] Assignee: Olin Corporation, Cheshire, Conn.

[21] Appl. No.: 546,977

[22] Filed: Jul. 2, 1990

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 101,465, Sep. 28, 1987,
Pat. No. 4,999,434.

[51] Int. Cl.⁵ C07D 249/12

[52] U.S. Cl. 548/263.2

[58] Field of Search 548/263.2

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,763,661	9/1956	Grundmann et al.	260/308
3,041,317	6/1962	Gibbs et al.	260/79.3
3,282,875	11/1966	Connolly et al.	260/29.6
3,560,568	2/1971	Resnick	260/513
3,718,627	2/1973	Grott	260/79.3
4,467,098	8/1984	Koch et al.	548/263.2
4,482,739	11/1984	Rothgery	564/37
4,927,940	5/1990	Boudakian et al.	548/263.2

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0210881	2/1987	European Pat. Off.
3114314	10/1982	Fed. Rep. of Germany
3114349	1/1983	Fed. Rep. of Germany

OTHER PUBLICATIONS

C. Runti et al. Chem. Abstracts 54; 22601-2, *Ann. Chim.* (Rome) 49, 1649-67 (1959), "Reactions Between Organic Nitrogen Compounds and Ethyl Orthoformates I. Hydrazides and Derivatives".
Chemische Berichte, vol. 98-II, "Synthesen und Reaktionen von 4-Amino-1,2,4-Triazolonen-(5)", pp. 3025-3033, 1965 C. F. Kroger et al.
Chemische Berichte, vol. 98-II, "Die Umsetzung Alkyl-

substituierter Semicarbazide Mit Orthoameisensaure--triathylester" pp. 3034-3039, 1965.

H. Gehlen et al. Chem. Abstract, 62; 14437: *Ann. Chem.* 682, pp. 123-135 (1965) "1,2,4-Triazol-5-ones, V. Effect of Substituents on the Rate of Hydrolysis in Half-Concentrated Sulfuric Acid".

G. Chipen et al. *Khim. Geterotsikl. Soedin., Akad. Nauk Latv. SSR*, 1966 (1) pp. 110-116 (Translated) "5-1,2,4-Triazolin-3-one and Its Nitro and Amino Derivatives".
Chemische Berichte, vol. 100-II, "Die Bromierung von 1,2,4-Triazolen", pp. 2250-2257 (1967).

Dobosz. Chem. Abst. 100; 34468: Univ. Mariae Curie-Sklodowska, Sect. AA: Chem 1 (Publ. 1982), 34, pp. 163-168 (Polish), "Triformylaminomethane. III. Reaction With Thiosemicarbazide, Semicarbazide and Aminoguanidine".

Chemical Reviews, "Formylating Agents", (G. A. Olah et al) *American Chemical Society*, vol. 87, No. 4, Aug. 1987, pp. 671-686.

Pennwalt Corp. Phila. Pa. No. S-107B "Methane Sulfonic Acid (MSA), Properties Reactions and Applications, publication", pp. 1-11.

Primary Examiner—Patricia L. Morris

Attorney, Agent, or Firm—Allen A. Meyer, Jr.; Paul Weinstein

[57] ABSTRACT

A process for producing 1,2,4-triazol-5-one reacts a semicarbazide compound with a formic acid compound in the presence of a catalytic amount of a catalyst. The catalyst is selected from the group consisting of an organic sulfonic acid and a sulfonic acid-containing polymer or co-polymer, and mixtures thereof. The novel process of the present invention produces 1,2,4-triazol-5-one having significantly lower concentrations of chloride ion which are advantageous, for example, in the production of 3-nitro-1,2,4-triazol-5-one as an explosive used in castable explosive compositions. The organic sulfonic acid compound catalyst can be recovered and reused.

20 Claims, No Drawings

5,112,983

1

PROCESS FOR PRODUCING 1,2,4-TRIAZOL-5-ONE USING ORGANIC SULFONIC ACIDS AND POLYMERS THEREOF AS A CATALYST

This application is a continuation-in-part application of U.S. Ser. No. 07/101,465 filed on Sept. 28, 1987, now U.S. Pat. No. 4,999,434.

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to a process for the production of triazolone compounds. More particularly, the invention relates to a process for the production of 1,2,4-triazol-5-one from semicarbazide compounds.

1,2,4-Triazol-5-one (or its tautomeric form; 5-hydroxy-1H-1,2,4-triazole) is a known compound useful as an intermediate in the production of explosives and in the synthesis of dyestuffs.

The preparation of 1,2,4-triazol-5-one has been reported by a number of investigators. C. Runti et al [Ann. Chim. (Rome) 49, 1649-1667, 1959; Chem. Abstracts 54,22602k (1960)] refluxed semicarbazide.HCl with ethyl orthoformate for one hour, the reaction mixture cooled, filtered, and crystallized from ethanol to give 1,2,4-triazol-5-one.

C. F. Kroeger et al prepared 4-amino-1,2,4-triazol-5-one by heating carbonyldrazide and ethylorthoformate on a water bath. The amino derivative was deaminated by treatment with NaNO_2 in HCl and neutralized with NaOH [Chem. Ber. 98 (9) 3025-3033 (1965); Chem. Abstracts 63,16339g (1965)].

1,2,4-Triazol-5-one was prepared by G. I. Chipen et al by several methods including the reaction of formic acid with acetone semicarbazone and with semicarbazide.HCl, the latter method being considered optimal. Semicarbazide.HCl and 85 percent formic acid were boiled for 8 hours and kept for 12 hours at 0°C . to prepare of 1,2,4-triazol-5-one. [Khim. Geterotsikl. Soed: 2 (1) 110-116 (1966); Chem. Abstracts 65,705b (1966)].

M. Dobosz prepared 1,2,4-triazol-5-one by the reaction of triformylaminomethane with semicarbazide or its hydrochloride as reported in Ann. Univ. Mariae Curie-Sklodowska, Sect. AA: Chem. 34, 163 (1979), Chem. Abstracts 100, 34468, (1984).

The preparations recorded in the prior art give 1,2,4-triazol-5-one in low yields or where semicarbazide.HCl is a reactant, the product contains high concentrations of chloride ions. In an important application, the triazolone compound is nitrated to produce 3-nitro-1,2,4-triazol-5-one which is used in cast explosive compositions. It is known that the presence of high chloride concentrations in castable explosives stored, for example, in metal casings results in increased corrosion of the casings and increased gas formation.

In addition, 1,2,4-triazol-5-one having high concentrations of chloride ion can undergo undesired chemical reactions. For example, Kroeger et al (op. cit.) found that when 3-nitro-1,2,4-triazol-5-one was heated with hydrochloric acid, chloro-denitration resulted and 3-chloro-1,2,4-triazol-5-one was formed in 87 percent yield.

Therefore, there is a need for a process for producing 1,2,4-triazol-5-one having reduced concentrations of impurities such as chlorides.

2

SUMMARY OF THE INVENTION

It is an object of the invention to provide a process for producing 1,2,4-triazol-5-one having lower amounts of impurities such as chlorides.

Another object of the invention is to provide a process for producing 1,2,4-triazol-5-one which is suitable for producing castable explosives having reduced concentrations of impurities.

These and other objects of the invention are accomplished in a process for producing 1,2,4-triazol-5-one by reacting a semicarbazide compound with a formic acid compound in the presence of a catalytic amount of an organic sulfonic acid and polymers thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The novel process of the present invention employs as one reactant a semicarbazide compound. Suitable semicarbazide compounds include semicarbazide, carbonyldrazide, and salts thereof, with semicarbazide being preferred.

In the novel process of the present invention, the semicarbazide compound is reacted with a formic acid compound which results in the ring-forming or cyclization reaction required to produce the 1,2,4-triazol-5-one. Suitable formic acid compounds include formic acid, formic acid esters ($\text{O}_2\text{R}''$) or orthoformic acid esters (OR'')₃ having 1 to about 6 carbon atoms, alkali metal formates such as sodium formate or potassium formate, formamide, and triformylaminomethane.

Preferred as formic acid compounds are formic acid, and formic acid esters ($\text{O}_2\text{R}''$) or orthoformic acid esters (OR'')₃ having from 1 to about 3 carbon atoms. Examples of these preferred embodiments include methyl orthoformate, and ethyl orthoformate.

The novel process of the present invention employs catalytic amounts of an organic sulfonic acid or polymer thereof including alkyl sulfonic acids in which the alkyl group contains from 1 to about 6 carbon atoms and alkali metal salts thereof, fluoro substituted alkyl sulfonic acids in which the alkyl group contains from 1 to about 6 carbon atoms, alkyl disulfonic acids in which the alkyl group contains from 2 to about 6 carbon atoms and alkali metal salts thereof, and fluoro substituted alkyl disulfonic acids in which the alkyl group contains from 2 to about 6 carbon atoms. Organic sulfonic acid polymers include polymers and co-polymers as exemplified by ion exchange resins as well as alkyl and aromatic perfluorosulfonic acid resins.

Suitable alkyl sulfonic acids are exemplified by methanesulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, 1,2-ethanedisulfonic acid, 1,2-perfluoroethanedisulfonic acid, perfluorooctane sulfonic acid, and pentanesulfonic acid, sodium salt.

Polymers and co-polymers of organic sulfonic acid which may be employed as a catalyst in the process of the invention include sulfonated copolymers of styrene and divinylbenzene which are exemplified by the ion exchange resins Dowex® 50W-X8 (Dow Chemical Co.), Amberlyst® 15, Amberlyst® 31, Amberlyst® 36 (Rohm and Haas Co.), among others. In addition, sulfonated polymers such as poly(vinyl sulfonic acid) as well as co-polymers of vinyl sulfonic acid with vinyl alcohol or acrylic acid. Further, perfluorosulfonic acid polymers and co-polymers including resins such as those produced commercially and sold under the trademarks "NAFION" by E. I. Du Pont de Nemours &

Company, or "FLEMION" by Asahi Glass Company as well as aromatic perfluorosulfonic ion exchange resins produced by the sulfonation of polymerized polystyrene which have been developed by the General Electric Co., may be used.

The novel process of the present invention employs catalytic amounts of the organic sulfonic acids and polymers thereof which are, for example, admixed with the semicarbazide compound and the formic acid compound which enhance the production of 1,2,4-triazol-5-one. Suitable amounts include those, for example, which provide molar ratios of from about 0.05:1 to about 1:1, and preferably from about 0.1:1 to about 0.5:1. To conduct the process of the invention, the semicarbazide compound, the formylating agent and the catalyst are heated at temperatures up to about reflux to produce a reaction mixture containing 1,2,4-triazol-5-one. While the reaction is preferably conducted at about atmospheric pressure, superatmospheric pressures may be employed if desired. The reaction mixture is cooled and the product isolated by known procedures. Where formic acid is the formic acid compound, an azeotrope with water is formed which is stripped from the reaction mixture before cooling and recovering the 1,2,4-triazol-5-one product. Alternatively, the reaction product can be filtered and the filter cake washed with water.

When semicarbazide (i.e., semicarbazide as a free base) is reacted with a formic acid ester in the presence of the catalytic amount of organic sulfonic acid or polymers thereof by the process of the invention, 1,2,4-triazol-5-one is produced as the sole product. This is significant in view of the known reaction of semicarbazide with a formic acid ester where, in the absence of the organic sulfonic acid or polymers as catalyst, hydrazodicarbonamide is produced as reported by C. Kroeger et al in Chem. Ber. 98, 3034 (1965).

In an alternate embodiment of the process of the invention, The semicarbazide compound and the formic acid compound are continuously passed through a preheated bed of the sulfonic acid-containing polymer catalyst. The reaction mixture produced is then distilled to separate the formic acid compound and the 1,2,4-triazol-5-one product recovered.

The semicarbazide compound employed in the reaction may itself be produced in situ from a hydrazine compound. For example, semicarbazide may be produced by reacting aqueous hydrazine with urea to form a reaction mixture of semicarbazide and ammonia, concentrating the reaction mixture, admixing a formic acid compound into the reaction mixture, and heating the reaction mixture to produce 1,2,4-triazol-5-one.

The use of carbohydrazide as the semicarbazide compound produces an amino-substituted 1,2,4-triazol-5-one which is deaminated by known procedures to provide the desired product.

The novel process of the present invention produces 1,2,4-triazol-5-one having significantly lower concentrations of chloride ion which are advantageous, for example, in the production of 3-nitro-1,2,4-triazol-5-one as an explosive used in castable explosive compositions. The organic sulfonic acid compound catalyst can be recovered and reused, perhaps after regeneration.

The following examples further illustrate the novel process of the invention without any intention of being limited thereby. All parts and percentages are by weight unless otherwise specified.

EXAMPLE 1

1,2,4-Triazol-5-One from Aqueous Semicarbazide-free Base/formic Acid/methanesulfonic Acid

1. 'Virgin' Conditions

To aqueous semicarbazide-free base (59.2% concentration; 126.8 g.; 1.0 mole) was added 90% formic acid (127.9 g.; 2.5 moles), followed by 70% aqueous methanesulfonic acid (137.2 g.; 1.0 mole). The reactants were heated at 109° C. for 5.25 hours. Unreacted formic acid (H₂O azeotrope) was distilled (130 ml.) Water (100 ml.) was added to remove residual formic acid as the H₂O-azeotrope (110 ml.). The crude product was recrystallized from H₂O (75 ml.; 90° C.), cooled to 0-10° C. and the supernatant liquid siphoned. A second recrystallization was performed with additional water (75 ml.; 90° C.), cooled to 0-10° C. and the supernatant liquid siphoned. The weight of combined supernatant liquors was 280 g. (retained for recycle). The white cake was transferred with H₂O (75 ml.) and vacuum-dried to give product, (50.7 g.; 0.596 mole; 59.6% yield) having a m.p. 235-36° C. which was identified as 1,2,4-triazol-5-one (HPLC) assay was 99.2%. Anal.: Cl-, 0.012%; Fe, 0.9 ppm; S, 0.7%. The aqueous wash liquor (wt. 134.5 g) was retained for recycle.

EXAMPLE 2

2. Recycle of Process Liquors

OBJECTIVE: The process liquors from the previous example containing methanesulfonic acid and solubilized 1,2,4-triazol-5-one were recycled without need of further catalyst addition.

Combined supernatant (wt. 280 g.) and aqueous wash (wt. 134.5 g.) liquors were concentrated (250 ml. H₂O removed) and aqueous semicarbazide free base (59.2% conc'n; 126.8 g.; 1.0 mole) added at 13 to 30° C. 90% Formic acid (127.9 g.; 2.5 moles) was then added and the reactants heated at 112° C. for 5.25 hours. Unreacted formic acid (H₂O azeotrope) was distilled (130 ml). Water (100 ml.) was added to remove residual formic acid as the H₂O-azeotrope (130 ml). The crude product was crystallized from H₂O (75 ml.; 90° C.), cooled to 0-10° C. and the supernatant liquid siphoned. A second recrystallization was performed with additional water (75 ml.; 90° C.), cooled to 0-10° C. and the supernatant liquid siphoned. The white cake was transferred with H₂O (75 ml.) and vacuum-dried to give a product, m.p. 235-37° C. (64.1 g.; 0.753 mole; 75.3% yield). 1,2,4-Triazol-5-one (HPLC) assay was 99.0%. Anal.: Cl-, 0.01%; Fe, 1.93 ppm; S, 0.55%.

EXAMPLE 3

1,2,4-Triazol-5-One: From Aqueous Semicarbazide Free Base/formic Acid and Cross-linked Polystyrene Sulfonic Acid (H+ Ionic Form)

1. Amberlyst TM 15 Ion Exchange Resin

OBJECTIVE: This Example demonstrated that cross-linked polystyrene sulfonic acids could serve as cyclization catalysts

A mixture consisting of aqueous semicarbazide free base (42.4% concentration; 423.0 g.; 2.39 moles), 90% formic acid (305.6 g.; 6.0 moles) and Amberlyst TM 15 ion exchange resin (Polysciences. Cat. No. 8356; <3% H₂O; 4.7 meq./gm. ion exchange capacity) was heated at 106° C. for 5 hours. Unreacted formic acid (H₂O azeotrope) was distilled (150 ml.). Water (200 ml.) was

5,112,983

5

added to remove residual formic acid as the H₂O-azeotrope (325 ml.). The product was H₂O-extracted from the Amberlyst TM 15 ion exchange resin (recovered catalyst, 583 g., wet). The filtrate, wt. 1308 (g), was treated with Darco KB charcoal (9.0 g.), and concentrated (1,000 ml. distilled) and cooled to 10° C. The mother liquor was siphoned (77.6 g.) and the white cake was transferred by H₂O (50 ml.). The dried (50° C./10 mm.) crude product melted at 180-205° C. (66.9 g.; 0.787 mole; 32% yield). The crude product was recrystallized from H₂O (155 ml.; 90-95° C.), cooled to 10° C. and the supernatant liquid siphoned (96.5 g.). The recrystallized product was transferred with H₂O (50 ml) and dried, m.p. 214-21° C. (41.0 g.; 0.482 mole; 26.2% yield). A second recrystallization was performed with additional water (96 ml.; 90-95° C., cooled to 10° C. and the supernatant liquid siphoned. The white cake was transferred with H₂O (50 ml.) and dried to give product, m.p. 233-36° C. (26.2 g.; 0.308 mole; 12.9% yield). The 1,2,4-triazol-5-one assay (HPLC) was 96.1%. Chloride and iron content was 0.029 wt. % and 10.2 ppm, respectively.

EXAMPLE 4

A. AMBERLYST® 15 Ion Exchange Resin (wet type)

Objective: To assess efficacy of the wet form of Amberlyst® 15 Ion Exchange Resin.

A mixture consisting of semicarbazide free base (54.4% concentration; 138.0 g.; 1.0 mole) 90% formic acid (127.9 g.; 2.5 moles) and Amberlyst® 15 ion exchange resin (wet type; Aldrich Cat. No. 21,639-9; wt. 212.8 g.; ion exchange capacity, 4.7 meq./gm) was heated at 104° C. for 11 hours. Unreacted formic acid (H₂O azeotrope) was distilled (170 ml). Water (125 ml) was added to distill residual formic acid (130 ml).

The cooled (25° C.) reaction mixture was diluted with H₂O (400 ml), Darco KB charcoal (7 g.) added and the reactants filtered through diatomaceous earth. The filtrate was concentrated and the cooled (0° C.) reaction mixture filtered. The vacuum-dried (50° C./10 mm) non-recrystallized product, wt. 14.44 g. (0.17 mole; 17% yield) melted at 218-223° C. and assayed 70.5% 1,2,4-triazol-5-one by HPLC.

EXAMPLE 5

2. Fresh Amberlyst TM 31 Ion Exchange Resin

A mixture consisting of aqueous semicarbazide free base (63.2% concentration; 118.8 g.; 1.0 mole), 88% formic acid (130.8 g.; 2.5 moles) and Amberlyst TM 31 ion exchange resin (wt. 360.7 g.; 60-66% H₂O; 1.4 meq./gm. ion exchange capacity) was heated at 103° C. (22.5 hrs.).

The product was extracted with H₂O (2 liters) from Amberlyst TM 31 ion exchange resin (wt. recovered catalyst, 330 g.).

The aqueous extract was concentrated (1350 ml. distilled), and residual solids recrystallized from H₂O (75 ml.; 90-5° C.). The supernatant liquid was siphoned and recrystallization was again performed with H₂O (75 ml.). The combined recrystallization liquors (wt. 118.0 g.) were retained for recycle. Double-recrystallized product was transferred with H₂O (75 ml./0° C.) and vacuum-dried, m.p. 236-39° C. (wt. 40.0 g.; 0.471 mole; 47.1% yield). 1,2,4-Triazol-5-one assay was 98.7% (HPLC) and contained negligible chloride (0.03%) and iron (6.2 ppm). The aqueous wash (wt. 173 g.) from the final triazolone transfer was retained for recycle.

6

EXAMPLE 6

Recycle Amberlyst TM 31 Exchange Resin

OBJECTIVE: To establish feasibility of concept of recycling recovered ion exchange catalyst and recycle of processing liquors from a virgin run.

A mixture consisting of semicarbazide -free base (63.2% conc'n; 72.7 g.; 0.61 mole), 88% formic acid (80.0 g.; 1.53 moles) and recovered wet Amberlyst TM 31 ion exchange resin (220.8 g.) was heated at 103° C. (23.8 hrs). The recovered catalyst was used as recovered and not acidified prior to recycle. Unreacted aqueous formic acid (67 ml.) was distilled. Further stripping was performed by addition of combined recrystallization and aqueous transfer liquids (wt. 180.4 g.) from Example 5 to give 175 ml. of distillate. The product was extracted with H₂O (2 liters). The weight of recovered wet Amberlyst TM 31 catalyst was 231.7 g.

The filtrate was concentrated (2050 ml. distilled) and the cooled (10° C.) mother liquor siphoned (58.5 g.). The residual solids were recrystallized from H₂O (50 ml.; 90-5° C.), the supernatant liquid (67 ml.) siphoned, followed by product transfer with H₂O (50 ml.) and vacuum-drying. The product melted at 220-22° C., wt. 17.9 g.; 0.210 mole; 34.4% yield).

Further recrystallization from H₂O (60 ml.; 90-5° C.) gave 10.79 g. 1,2,4-triazol-5-one (0.127 mole; 20.8% yield), m.p. 230-4° C. Product purity was 92.4% (HPLC) with low chloride (0.06%) and iron (6.0 ppm).

EXAMPLE 7

B. AMBERLYST® 36 Ion Exchange Resin

Objective: To demonstrate the efficacy of another embodiment of cross-linked polystyrene sulfonic acid catalyst

A mixture consisting of aqueous semicarbazide free base (59.2% concentration; 12.8 g.; 1.0 mole), 90% formic acid (127.9 g.; 2.5 moles) and Amberlyst® 36 ion exchange resin (Rohm & Haas Co., alternate designation: Amberlyst® 386; wt. 384.6 g.; H₂O, 40-60%; ion exchange capacity, 5.2 meq./g.) was heated at 103° C. (11.25 hrs.). The mother liquor (0-10° C.) was siphoned and the product extracted with H₂O (1750 ml) from the heterogeneous mixture (wt. of recovered wet catalyst, 378.0 g.).

The extract was concentrated (1,900 ml stripped), cooled to 10° C., then washed with H₂O (50 ml/0° C.) and filtered. Vacuum-dried non-crystallized 1,2,4-triazol-5-one weighed 44.05 g. (0.518 mole; 51.8% yield); m.p. 238-41° C.; and, assayed 96.9% (HPLC). Chloride and iron content was 0.039% and 4.9 ppm, respectively.

EXAMPLE 8

C. DOWEX® 50W-X8 Ion Exchange Resin

Objective: To evaluate an additional embodiment of a strongly acidic, cation exchange cross-linked, polystyrene sulfonic acid resin catalyst

A mixture consisting of aqueous semicarbazide free base (54.4% concentration; 138.0 g.; 1.0 mole), 90% formic acid (127.9 g.; 2.5 moles) and DOWEX® 50W-X8, H⁺ (J. T. Baker Cat. No. 1-1927; 20-50 mesh; 107 gms.; 51% moisture; exchange capacity, 4.83 meq./gm) was heated at 104° C. for 10.25 hrs. Unreacted formic acid was distilled as the H₂O azeotrope (155 ml). H₂O

5,112,983

7

(125 ml) was added to distill residual formic acid (126 ml).

H₂O (300 ml) was added to the reaction mixture, the resin filtered and washed with additional H₂O (100 ml). The filtrate was concentrated, cooled to 10° C. and the mother liquor (110.7 gms.) siphoned. The residual solid was treated with H₂O (100 ml/0° C.), filtered and vacuum-dried (50° C./10 mm). Crude 1,2,4-triazol-5-one product weighed 15.0 g. (0.176 mole; 17.6% yield), melted at 232-4° C. and assayed 90.7% (HPLC).

EXAMPLE 9

D. Perfluorosulphonic Acid Resins (NAFION®) (Expt. F63156)

A mixture consisting of semicarbazide free base (m.p. 91-4° C.; 75.07 g.; 1.0 mole), 90% formic acid (127.9 g.; 2.5 moles) and perfluorinated ion exchange powder (Aldrich No. 27,469-0; hydrogen ion form; equivalent weight, 1,100. Prepared from NAFION® 117 perfluorinated membrane; 5.0 grams) was heated at 103-120° C. (4 hours). Unreacted formic acid was distilled as the H₂O azeotrope (52 ml). Water (40 ml) was added to distill residual formic acid (117 ml).

The cooled (25° C.) mixture was treated with water (200 ml) and the resin filtered (wt. of dried recovered catalyst, 5.88 gms). The filtrate was concentrated, the residual fluid cooled, the white precipitate filtered and vacuum-dried. Crude 1,2,4-triazol-5-one, wt. 7.89 gms. (0.093 mole; 9.3% yield), had m.p. 175-200° C.

8

sisting of perfluorosulfonic acid resins, sulfonated co-polymers of styrene and divinylbenzene, poly(vinyl sulfonic acid), co-polymers of vinyl sulfonic acid and mixtures thereof to produce a reaction mixture containing 1,2,4-triazol-5-one.

2. The process of claim 1 in which the catalytic amount of the catalyst is a molar ratio to the semicarbazide compound of from about 0.05:1 to about 1:1.

3. The process of claim 1 in which the semicarbazide compound is semicarbazide or carbonylhydrazide, and salts thereof.

4. The process of claim 3 in which the molar ratio of the catalyst to the semicarbazide compound is from about 0.1:1 to about 0.5:1.

5. The process of claim 4 in which the formic acid compound is selected from the group consisting of formic acid, formic acid esters of an alcohol having 1 to about 6 carbon atoms, orthoformic acid esters of an alcohol having 1 to about 6 carbon atoms, alkali metal formates, formamide, and trimethylaminomethane.

6. The process of claim 5 in which the semicarbazide compound is semicarbazide.

7. The process of claim 6 in which the sulfonic acid containing-polymer is an alkyl perfluorosulfonic acid resin or an aromatic perfluorosulfonic acid resin.

8. The process of claim 6 in which the sulfonic acid containing-polymer is a co-polymer of styrene and divinylbenzene.

9. The process of claim 6 in which the sulfonic acid

TABLE I

1,2,4-TRIAZOL-5-ONE USING CH ₃ SO ₃ H AS THE CYCLIZATION CATALYST										
Cl ⁻ S Example	System	70%		Aq.		TRIAZOLONE				
		CH ₃ SO ₃ H Moles	HCO ₂ H Moles	SC-Free Base (Moles)(a)	Reflux Time (hrs)	# Rex'ins	% Yield	M.P. (°C.)	HPLC (%)	Fe (ppm)
1	Virgin	1.0	2.5	1.0	5.25	2	59.6	235-236	99.2	0.9
2	1st Recycle	0	2.5	1.0	5.25	2	75.3	235-237	99.0	1.93

TABLE II

1,2,4-TRIAZOL-5-ONE VIA CROSS-LINKED POLYSTYRENE SULFONIC ACID CYCLIZATION CATALYSTS									
Description		SC-Free Base		1,2,4-Triazol-5-one Product					
Example Number:	Trade Name:	Wt. (g.)	Moles	HOC ₂ H (Moles)	% Yield	HPLC Assay	M.P. (°C.)	% Cl-	Fe(ppm)
3	Amberlyst TM 15 (Dry)	213	2.4	6.0	12.9 ^a	96.1	233-36	0.029	(-)
4	Amberlyst TM 15 (Wet)	213	1.0	2.5	17.0 ^b	70.5	218-23	(-)	(-)
5	Amberlyst TM 31 (Wet)	361	1.0	2.5	47.1 ^c	98.7	236-39	0.03	6.2
6	Amberlyst TM 31 (Wet)	221 ^d	0.6	1.5	20.8 ^c	92.4			
7	Amberlyst TM 36 (Wet)	385	1.0	2.5	51.8 ^b	96.9	238-42	0.04	4.9
8	Dowex TM 50W-X8 (wet)	107	1.0	2.5	17.6 ^b	90.7	232-34	(-)	(-)

NOTE:

^aDouble-recrystallized product. Yield of crude product: 32.9%

^bCrude product recrystallization.

^cDouble-recrystallized product

^dCatalyst recycled, not acidified.

TABLE III

1,2,4-TRIAZOLONE VIA POLY(PERFLUOROSULFONIC ACID) RESIN CATALYSTS							
Example Number:	Perfluorosulfonic Acid Resin Name:	Wt. (g.)	SC-Free Base (Moles)	HCO ₂ H (Moles)	% Yield	HPLC Assay	Triazolone Product M.P. (°C.)
9	NAFION TM 117	5 ^a	1.0	2.5	9.3	(-)	175-200

NOTE: ^aPerfluorinated ion exchange powder (hydrogen ion form) Equiv. Wt. 1,100 (Aldrich 27,469-0)

What is claimed is:

1. A process for producing 1,2,4-triazol-5-one which comprises reacting a semicarbazide compound with a formic acid compound in the presence of a catalytic amount of a sulfonic acid catalyst selected from the group consisting of alkyl sulfonic acids and a sulfonic acid-containing polymer selected from the group con-

sisting of perfluorosulfonic acid resins, sulfonated co-polymers of styrene and divinylbenzene, poly(vinyl sulfonic acid).

10. The process of claim 6 in which the sulfonic acid containing-polymer is a co-polymer of vinyl sulfonic acid and vinyl alcohol or acrylic acid.

11. The process of claim 3 in which the semicarbazide compound is carbohydrazide.

12. The process of claim 5 in which the formic acid compound is a formic acid ester of an alcohol having 1 to 3 carbon atoms.

13. The process of claim 5 in which the formic acid compound is an orthoformic acid ester of an alcohol having 1 to 3 carbon atoms.

14. The process of claim 8 in which the sulfonic acid containing-polymer is an ion exchange resin in the hydrogen form.

15. The process of claim 1 in which the reaction mixture is distilled to separate the formic acid compound from a first mother liquor.

16. The process of claim 15 in which crystals of 1,2,4-triazol-5-one are precipitated from the first mother liquor.

17. The process of claim 16 in which the crystals of 1,2,4-triazol-5-one are recrystallized in an aqueous solution and separated from a second mother liquor.

18. A process for producing 1,2,4-triazol-5-one which comprises passing a semicarbazide compound and a formic acid compound through a heated bed of a sulfonic acid-containing polymer or co-polymer catalyst to produce a reaction mixture containing 1,2,4-triazol-5-one.

19. The process of claim 18 in which the catalyst is a sulfonated copolymer of styrene and divinylbenzene.

20. The process of claim 1 in which the alkyl sulfonic acids are alkyl monosulfonic acids, fluoro substituted alkyl monosulfonic acids, alkyl disulfonic acids and fluoro substituted alkyl disulfonic acids in which the alkyl group contains from 1 to about 6 carbon atoms, and alkali metal salts thereof.

* * * * *

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65