Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
adicación
No. 11-109923- -00001-0000
Fecha: 2012-07-19 16:28:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 1143

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. **Identificación del Tramite**

☐ **Error material** ☒ **Modificación a una Solicitud en trámite**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. **Datos del solicitante**

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, chuo-ku, Osaka-shi,	Osaka
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. **Datos del apoderado:**

Apellidos y Nombre	**Documento de identificación**	**Tarjeta profesional**
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		**Ciudad**
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 11.109.923

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 20 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

☒ **Modificación al capítulo descriptivo.**
Presento nuevo capítulo descriptivo corregido el cual solicito sea tenido en cuenta al momento de realizar el examen.

☐ **Modificación al resumen.**

☐ **Modificación a los dibujos.**

☐ **Modificación al solicitante.**

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

SCT\SDC\AF221900\WPC14656

MEMORIA DESCRIPTIVA

COMPUESTO DE ANILLO FUSIONADO Y SU USO

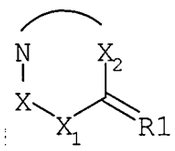
CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de anillo fusionado que tiene superiores propiedades como medicamento, uno de sus métodos de producción y su uso correspondiente. Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico fusionado que tiene una estructura particular, una superior actividad farmacológica tal como actividad antagonista de receptor de angiotensina II, actividad agonista y activada por receptor de proliferador de peroxisoma, y similares y superiores propiedades tales como cristalinidad, estabilidad, y similares, el cual es útil como agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades circulatorias tales como hipertensión, enfermedades cardiacas (hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, etc.), arteriosclerosis, enfermedades renales (nefropatía diabética, glomerulonefritis crónica, etc.), enfermedades oftálmicas, enfermedades hepáticas, apoplejía cerebral, y similares y/o enfermedades metabólicas tal como hiperlipidemia, obesidad, diabetes, y similares, una de sus sales correspondientes, uno de sus profármacos correspondientes, uno de sus métodos de producción correspondientes y su uso correspondiente, y similares.

Antecedentes de la invención

Hasta ahora, se han informado compuestos que tienen actividad antagonista de receptor de angiotensina II y actividad agonista y activada por receptor de proliferador de peroxisoma, por ejemplo, en los documentos WO 2008/062905, WO 2008/143262, y similares.

El documento WO 2008/062905 describe un compuesto de la siguiente fórmula

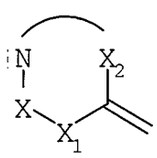


(I)

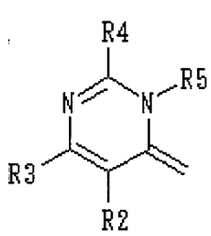
en donde R1 es (1) un grupo oxo; (2) un grupo tioxo; (3) un grupo representado por la fórmula: =N-R; R es

(i) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o similares;

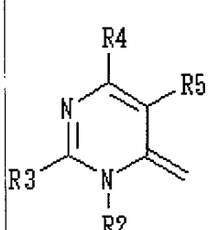
un grupo representado por la fórmula:



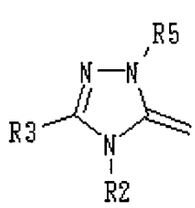
es



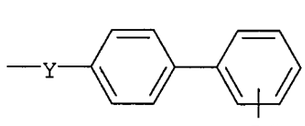
,



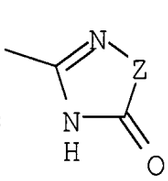
o



en donde R^2 es un grupo representado por la fórmula:



en donde R^6 es un grupo representado por la fórmula:



en donde Z es O o $S(O)_n$ (n es un número entero de 0 a 2) y

Y es un grupo alquileno C_1-C_4 opcionalmente sustituido o similares;

R3 y R4 son cada uno, de modo independiente,

(1) un hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o similares, y

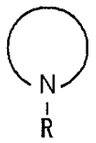
R^5 es

(1) un hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido,

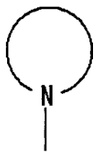
(3) un grupo alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido,
(4) un grupo cíclico opcionalmente sustituido,
(5) un grupo representado por la fórmula: -CO-R8
en donde R8 es un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo cíclico opcionalmente sustituido o
(6) un grupo representado por la fórmula: -O-R8'
en donde R8' es un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo cíclico opcionalmente sustituido o una de sus sales.

El documento WO 2008/143262 describes un compuesto representado por la fórmula (I):

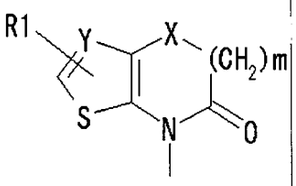


(I)

en donde un grupo representado por la fórmula:



es un grupo representado por la fórmula (a):



(a)

en donde,
R1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) que opcionalmente tiene sustituyente(s) o similares;
X es un grupo representado por la fórmula: CO-X1, S(O)n-X1 o (R^2)C=C(R3), en donde X1 es un grupo representado por la fórmula: N(R4) o (R^5)C(R^6), en donde R4 y R^5 son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo cíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s) y R^6 es un grupo alquilo (C_1-C_6) que opcionalmente tiene sustituyente(s), R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) que opcionalmente tiene sustituyente(s) o similares, R3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) que opcionalmente tiene sustituyente(s)

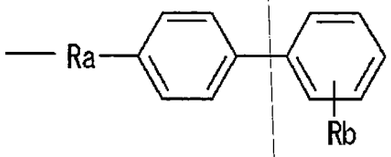
o un grupo cíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s) y n es 1 ó 2;

Y es un átomo de nitrógeno o un grupo representado por la fórmula: $C(R^7)$ en donde R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) que opcionalmente tiene sustituyente(s); y

m es 0 ó 1, siempre que

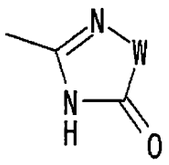
si m es 1, R3 o R4 esté opcionalmente unido a un átomo de carbono, que es adyacente al átomo de nitrógeno o un átomo de carbono unido, para formar un anillo,

R es un grupo representado por la fórmula:



en donde,

Ra es un grupo alquileno (C_1-C_6) que opcionalmente tiene sustituyente(s) o similares; Rb es un grupo representado por la fórmula:

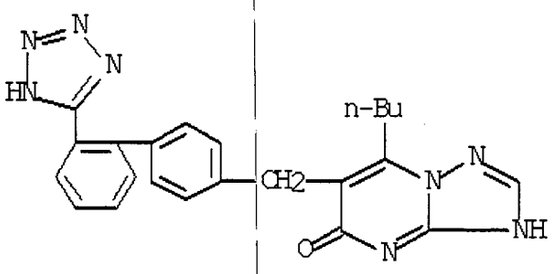


en donde W es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, que opcionalmente tiene sustituyente(s), en donde el grupo bifenilo también tiene opcionalmente sustituyente(s) o una de sus sales, y similares.

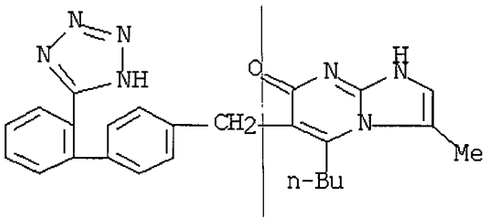
Además, el documento US 2004/127443 describe un método para tratar o prevenir un trastorno inflamatorio o metabólico en un mamífero administrando, al mamífero que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto suficiente para (a) al menos activar parcialmente los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPARs) y (b) al menos inhibir parcialmente, antagonizar o bloquear una actividad de receptores de angiotensina II de tipo 1.

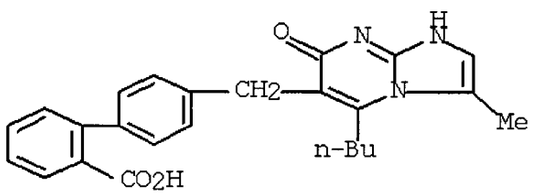
El documento WO 1995/26724 describe un método para mejorar la resistencia a la insulina usando un antagonista del receptor de angiotensina II y un método para mejorar la sensibilidad a la insulina que acompaña un tratamiento de hipertensión.

Los documentos WO 2007/053406, WO 2007/051007, WO 2007/013078, WO 2006/000564, WO 2005/288272, WO 2005/020984, WO 2004/053903, WO 1996/40258, WO 1996/40257, WO 1996/40256, WO 1996/40255, WO 2009/137465, WO 2009/118292, WO 2009/039069, US 2009/0012052 y WO 2008/060899 describen el compuesto de la siguiente fórmula y que el compuesto tiene una actividad antagonista de la angiotensina II y una actividad hipotensiva y es de utilidad como agente terapéutico para enfermedad circulatoria como hipertensión, enfermedades cardíacas, apoplejía cerebral, y similares.

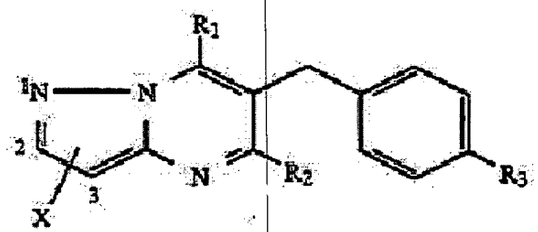


El documento WO 1994/17067 describe compuestos representados por las siguientes fórmulas y que los compuestos tienen una actividad antagonista de la angiotensina II y una actividad hipotensiva y son de utilidad como agentes terapéuticos para enfermedad circulatoria como hipertensión, enfermedades cardíacas, apoplejía cerebral, y similares.



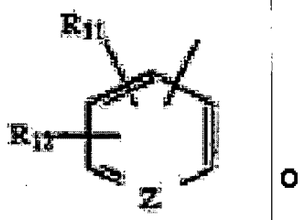


El documento US 5389632 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula

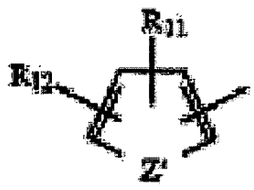


en donde uno de R^1 y R^2 es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_pOR$ (p es un número entero de 1 a 6 y R es alquilo C_{1-6} o bencilo) y el

otro de R^1 y R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6}, OR^4, SR^4, NR^5R^6 o $NH(CH_2)_n-NR^5R^6$ (en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, $(CH_2)_m-COOR'$ o $(CH_2)_m-O-R'$ (en donde m es un número entero de 1 a 4 y R' es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}), R^5 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} o R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno unido a ambos, un heteroanillo seleccionado de morfolina, pirrolidina y piperidina y n es un número entero de 1 a 4), X en la posición 2 o la posición 3 de pirazolo[1,5-a]pirimidina es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxilo o COOR'(R' es como se definió con anterioridad) y R^3 es la fórmula

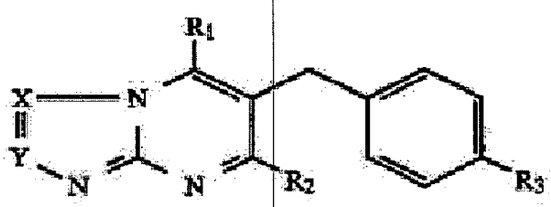


o



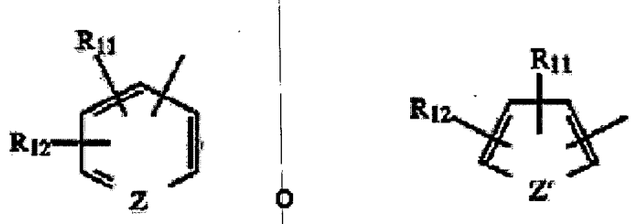
en donde Z es CH o un átomo de nitrógeno, Z' es un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, R^{11} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y R^{12} es tetrazolilo, CN, COOH o $CONH_2$, o una de sus sales y describe que el compuesto tiene una actividad antagonista de la angiotensina II y una actividad hipotensiva y que es de utilidad como agente terapéutico para enfermedad circulatoria como hipertensión, enfermedades cardíacas, apoplejía cerebral, y similares.

El documento US 5387747 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula



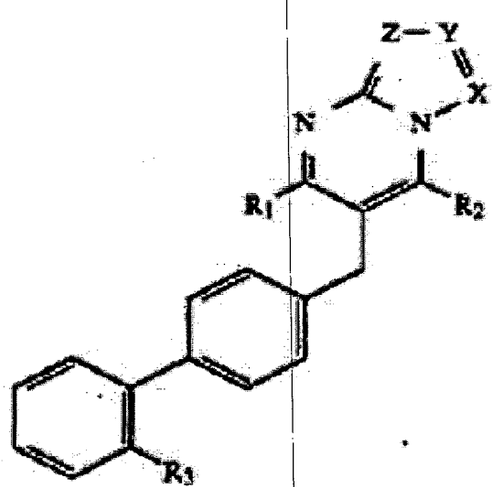
en donde uno de R^1 y R^2 es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_pOR$ o $-(CH_2)_pOH$ (p es un número entero de 1 a 6 y R es alquilo C_{1-6} o bencilo) y el otro de R^1 y R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6}, N_3, OR^4, SR^4, NR^5R^6 o $NH(CH_2)_n-NR^5R^6$ (en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, $(CH_2)_m-COOR'$ o $(CH_2)_m-O-R'$ (en donde m es un número

entero de 1 a 4 y R' es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}), R^5 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} o R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno unido, un heteroanillo seleccionado de morfolina, pirrolidina y piperidina y n es un número entero de 1 a 4), X e Y son iguales o diferentes y cuando uno de ellos es un átomo de nitrógeno, el otro es C-R^7 (en donde R^7 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, $(CH_2)_{n'}OH$ (en donde n' es un número entero de 0 a 4), SR' (R' es como se definió con anterioridad), NR^5R^6 (R^5 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7})) y R^3 es la fórmula



en donde Z es CH o un átomo de nitrógeno, Z' es un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, R^{11} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y R^{12} es tetrazolilo, CN, COOH o $CONH_2$), o una de sus sales y que el compuesto tiene una actividad antagonista de la angiotensina II y una actividad hipotensiva y que es de utilidad como agente terapéutico para enfermedad circulatoria como hipertensión, enfermedades cardíacas, apoplejía cerebral, y similares.

El documento US 5231094 describe un compuesto representado por la fórmula



en donde uno de R^1 y R^2 es alquilo C_{1-6} y el otro es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, OR^4, SR^4, NR^5R^6 o $NR^4(CH_2)_n-NR^5R^6$ (en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7}, R^5 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} o R^5 y R^6 forman, junto con el átomo de nitrógeno unido a ambos, un heteroanillo seleccionado de morfolina, pirrolidina, piperazina, piperidina e imidazolidina y n es un número entero de 1 a 4, dos de X, Y y Z son átomos de nitrógeno y el otro es $C-R^7$ (en donde R^7 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}) y R^3 es tetrazolilo,
o una de sus sales y describe que el compuesto tiene una actividad antagonista de la angiotensina II y una actividad hipotensiva y que es de utilidad como agente terapéutico para enfermedad circulatoria como hipertensión, enfermedades cardíacas, apoplejía cerebral, y similares.

Problemas por solucionar por medio de la invención

Un objeto de la presente invención consiste en proveer un nuevo compuesto superior como medicamento para la profilaxis o el tratamiento, y similares de enfermedades circulatorias tales como hipertensión, y similares y/o enfermedades metabólicas tales como diabetes, y similares, y similares.

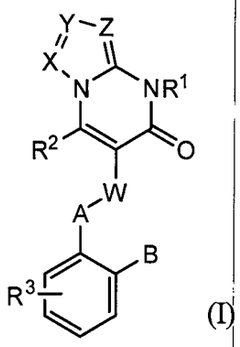
Medios para solucionar los problemas

Los presentes inventores han conducido estudios intensivos a fin de intentar proporcionar un nuevo compuesto que muestra superior actividad farmacológica y superiores propiedades fisicoquímicas para obtener un medicamento útil como agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades circulatorias tales como hipertensión, y similares y/o enfermedades metabólicas tales como diabetes, y similares y otros, y hallaron que el nuevo compuesto de anillo fusionado representado por la siguiente fórmula (I) tiene actividad antagonista de receptor de angiotensina II y actividad agonista y activada por receptor de proliferador de peroxisoma (PPAR) y (incluso actividad agonista parcial) y es útil como agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades circulatorias tales como hipertensión,

enfermedades cardiacas (hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio etc.), arteriosclerosis, enfermedades renales (nefropatía diabética, glomerulonefritis crónica etc.), enfermedades oftálmicas, enfermedades hepáticas, apoplejía cerebral, y similares y/o enfermedades metabólicas tales como hiperlipidemia, obesidad, diabetes, y similares, lo cual dio como resultado la compleción de la presente invención.

Conforme a ello, la presente invención se refiere a

[1] un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido,

R^2 es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquil C_{1-6}-tio opcionalmente sustituido, un alquil C_{1-6}-sulfinilo opcionalmente sustituido o un alquil C_{1-6}-sulfonilo opcionalmente sustituido,

R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido,

X, Y y Z son cada uno, de modo independiente, un átomo de nitrógeno o CR^4, en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido,

W es un alquileno C_{1-4} opcionalmente sustituido, -O-W'-, -W'-O-, -N(Ra)-W'- o -W'-N(Ra)-, en donde W' es un enlace o un alquileno C_{1-4} opcionalmente sustituido, Ra es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido,

A es un anillo aromático divalente de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido y

B es un acilo o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, siempre que, si B es un carboxi, un carbamoílo o un tetrazolilo, R^1 no sea un átomo de hidrógeno, o una de sus sales;

[2] el compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde R^1 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

[3] el compuesto de los puntos [1] o [2] antes mencionados, en donde X es un átomo de nitrógeno e Y y Z son cada uno CR^4 en donde R^4 es como se definió con anterioridad;

[4] el compuesto de los puntos [1] o [2] antes mencionados, en donde X y Z son átomos de nitrógeno e Y es CR^4 en donde R^4 es como se definió con anterioridad;

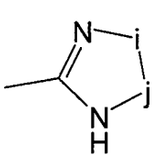
[5] el compuesto de los puntos [1], [2], [3] o [4] antes mencionados, en donde R^2 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

[6] el compuesto de los puntos [1], [2], [3], [4] o [5] antes mencionados, en donde R^3 es un átomo de hidrógeno;

[7] el compuesto de los puntos [1], [2], [3], [4], [5] o [6] antes mencionados, en donde W es un alquileno C_{1-4} opcionalmente sustituido;

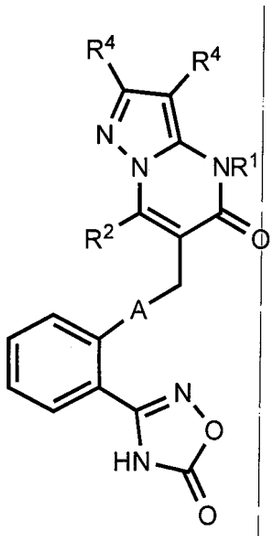
[8] el compuesto de los puntos [1], [2], [3], [4], [5], [6] o [7] antes mencionados, en donde A es un fenileno opcionalmente sustituido, un tiofen-di-ilo opcionalmente sustituido o un piridin-di-ilo opcionalmente sustituido;

[9] el compuesto de los puntos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7] u [8] antes mencionados, en donde B es un grupo representado por



en donde i es -O- o -S-, j es -C(=O)-, -C(=S)- o $-S(O)_m-$ y m es un número entero de 0, 1 ó 2;

[10] el compuesto del punto [1] antes mencionado, que es un compuesto representado por la fórmula



en donde

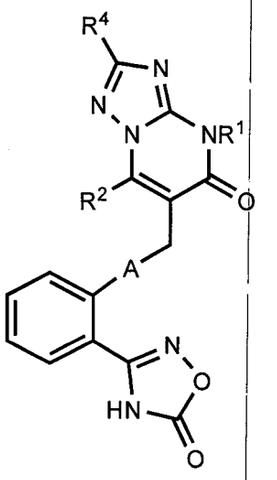
R^1 es un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1) un átomo de halógeno, 2) un ciano, 3) un hidroxi o 4) un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

R^2 es un alquilo C_{1-6},

A es un fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y

R^4 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un metilo;

[11] el compuesto del punto [1] antes mencionado, que es un compuesto representado por la fórmula



en donde

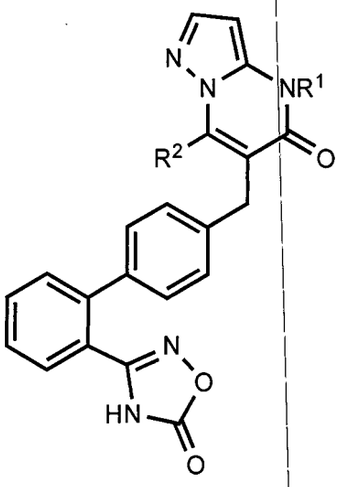
R^1 es un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1) un átomo de halógeno, 2) un ciano, 3) un hidroxi o 4) un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

R^2 es un alquilo C_{1-6},

A es un fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y

R^4 es un átomo de hidrógeno o un metilo;

[12] el compuesto del punto [1] antes mencionado, que es un compuesto representado por la fórmula

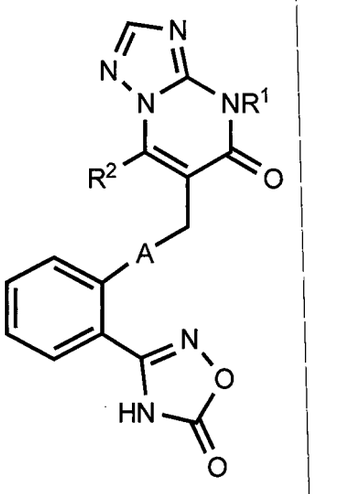


en donde

R^1 es un ciclohexilo opcionalmente sustituido con un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un hidroxi y

R^2 es un alquilo C_{1-6};

[13] el compuesto del punto [1] antes mencionado, que es un compuesto representado por la fórmula



en donde

R^1 es un ciclohexilo opcionalmente sustituido con un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un hidroxi,

R^2 es un alquilo C_{1-6} y

A es un fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

[14] 4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-

7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona o una de sus sales;

[15] 6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona o una de sus sales;

[16] un profármaco del compuesto del punto [1] antes mencionado;

[17] un medicamento que comprende el compuesto del punto [1] antes mencionado o uno de sus profármacos;

[18] el medicamento del punto [17] antes mencionado que tiene una actividad antagonista del receptor de angiotensina II y una actividad agonista del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas;

[19] el medicamento del punto [17] antes mencionado que es un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad circulatoria;

[20] el medicamento del punto [17] antes mencionado que es un agente para la prevención o el tratamiento de hipertensión, una enfermedad cardíaca, arteriosclerosis, una enfermedad renal, una enfermedad oftálmica, una enfermedad hepática, apoplejía cerebral, hiperlipidemia, obesidad, y/o diabetes;

[21] un método de inhibición de un receptor de angiotensina II o que activa un receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas en un mamífero, que comprende la administración del compuesto del punto [1] antes mencionado o uno de sus profármacos al mamífero;

[22] un método para la prevención o el tratamiento de una enfermedad circulatoria en un mamífero, que comprende la administración del compuesto del punto [1] antes mencionado o uno de sus profármacos al mamífero;

[23] un método para la prevención o el tratamiento de hipertensión, una enfermedad cardíaca, arteriosclerosis, una enfermedad renal, una enfermedad oftálmica, una enfermedad hepática, apoplejía cerebral, hiperlipidemia, obesidad y/o diabetes en un mamífero, que comprende la administración del compuesto del punto [1] antes mencionado o uno de sus profármacos al mamífero;

[24] use del compuesto del punto [1] antes mencionado o uno de sus profármacos para la producción de un medicamento que tiene una actividad antagonista del receptor de la angiotensina II y una actividad agonista del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas;

[25] uso del compuesto del punto [1] antes mencionado o uno de sus profármacos para la producción de un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad circulatoria;

[26] uso del compuesto del punto [1] antes mencionado o uno de sus profármacos para la producción de un agente para la prevención o el tratamiento de hipertensión, una enfermedad cardíaca, arteriosclerosis, una enfermedad renal, una enfermedad oftálmica, una enfermedad hepática, apoplejía cerebral, hiperlipidemia, obesidad y/o diabetes;, y similares.

Descripción detallada de la invención

La definición de cada símbolo de la presente memoria descriptiva se describe a continuación.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquilo C_{1-6}" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, hexilo, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquenilo C_{2-6}" incluyen vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, but-3-en-1-ilo, pent-4-en-1-ilo, hex-5-en-1-ilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquinilo C_{2-6}" incluyen etinilo, prop-2-in-1-ilo, but-3-in-1-ilo, pent-4-in-1-ilo, hex-5-in-1-ilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "cicloalquilo C_{3-6}" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "arilo C_{6-14}" incluyen fenilo, naftilo (por ejemplo, 1-

naftilo, 2-naftilo), antrilo, fenantrilo, y similares. Se prefieren fenilo o naftilo y se prefiere más el fenilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "aralquilo C_{7-16}" incluyen bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, naftilmetilo (1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo), 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alcoxi C_{1-6}" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, ter-pentiloxi, $-OCH(CH_2CH_3)_2$, $-OCH(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-OCH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, hexiloxi, $-OCH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-OCH(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-OC(CH_3)_2(CH(CH_3)_2)$, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen el "alquilo C_{1-6}" antes mencionado opcionalmente sustituido con 1 a 5 de los "átomos de halógeno" antes mencionados. Por ejemplo, se pueden mencionar metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo, isobutilo, trifluorometilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" el "alcoxi C_{1-6}" antes mencionado opcionalmente sustituido con 1 a 5 de los "átomos de halógeno" antes mencionados. Por ejemplo, pueden mencionarse metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, ter-butoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico" incluyen, a menos que se especifique otra cosa, un grupo heterocíclico (monocíclico, bicíclico o tricíclico) de 4 a 14 miembros (con preferencia, de 5 a 10 miembros) que tiene, como átomo constitutivo del anillo, además de átomo de carbono, 1 a 3 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, con preferencia (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia de 5 a 10 miembros), (ii) un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros (con preferencia de 5 a 10 miembros), y similares.

Ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos tales como

furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo), isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo (por ejemplo, 1H-imidazol-1-ilo), pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-3-ilo), tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, y similares; grupos heterocíclicos fusionados aromáticos tales como benzofurilo, isobenzofurilo, benzo[b]tienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzotiazolilo, benzo[d]isotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α-carbolinilo, β-carbolinilo, γ-carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenatridinilo, fenatridinilo, fenantrolinilo, indolizinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo, y similares.

Ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos tales como azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-2-ilo), tioranilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidilo, piperidino, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahidropiran-4-ilo), morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, piperazinilo, dihidrooxazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo), dihidroisoxazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidroisoxazolilo), y similares; grupos heterocíclicos fusionados no aromáticos tales como isocromanilo, dihidrobenzopiranilo, isocromenilo, cromenilo (2H-cromenilo, 4H-cromenilo), 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros" incluyen, a menos que se especifique otra cosa, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, por ejemplo, grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 ó 6 miembros tales como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo (por ejemplo, 1H-imidazol-1-ilo), pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-3-ilo), tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, y similares; grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 5 ó 6 miembros tales como pirrolidinilo, tetrahidrofurilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-2-ilo), tioranilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidilo, piperidino, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahidropiran-4-ilo), morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, piperazinilo, dihidroisoxazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidroisoxazolilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo), y similares, y similares, de entre los grupos heterocíclicos antes mencionados como el "grupo heterocíclico".

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquenil C_{2-6}-oxi" incluyen viniloxi, aliloxi, propeniloxi, isopropeniloxi, but-3-en-1-iloxi, pent-4-en-1-iloxi, hex-5-en-1-iloxi, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquinil C_{2-6}-oxi" incluyen etiniloxi, prop-2-in-1-iloxi, but-3-in-1-iloxi, pent-4-in-1-iloxi, hex-5-in-1-iloxi, 1-metilbut-3-in-1-iloxi, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "cicloalquil C_{3-6}-oxi" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "cicloalquil C_{3-10}-oxi" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "aril C_{6-14}-oxi" incluyen fenoxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "aralquil C_{7-16}-oxi" incluyen benciloxi, fenetiloxi, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquil C_{1-6}-carboniloxi" incluyen acetiloxi, isopropilcarboniloxi, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros" incluyen tetrahidrofuriloxi (por ejemplo, tetrahidrofuran-3-iloxi), tetrahidropiraniloxi (por ejemplo, tetrahidropiran-4-iloxi), piperidiloxi (por ejemplo, piperidin-4-iloxi), isoxazoliloxi (por ejemplo, isoxazol-3-iloxi), y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclil-alquil C_{1-6}-oxi de 5 ó 6 miembros" incluyen tetrahidrofurilmetoxi (por ejemplo, tetrahidrofuran-3-ilmetoxi), tetrahidropiranilmetoxi (por ejemplo, tetrahidropiran-4-ilmetoxi), piperidilmetoxi (por ejemplo, piperidin-4-ilmetoxi), y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquil C_{1-6}-amino" incluyen amino monosustituido con el "alquilo C_{1-6}" antes mencionado. Por ejemplo, se pueden mencionar metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, ter-butilamino, pentilamino, isopentilamino, neopentilamino, ter-pentilamino, hexilamino, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "dialquil (C_{1-6})amino" incluyen un grupo amino disustituido con el "alquilo C_{1-6}" antes mencionado. Por ejemplo, se pueden mencionar dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquil C_{1-6}-carbonilamino" incluyen acetilamino, propanoilamino, butanoilamino, 2-metilpropanoilamino, pentanoilamino, 3-metilbutanoilamino, 2,2-dimetilpropanoilamino, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquil C_{1-6}-tio" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, ter-butiltio, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquil C_{1-6}-sulfinilo" incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, butilsulfinilo, sec-butilsulfinilo, ter-butilsulfinilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquil C_{1-6}-sulfonilo" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, ter-butilsulfonilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "carboxi opcionalmente esterificado" incluyen carboxi, alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, etc.), aril C_{6-14}-oxi-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.), aralquil C_{7-16}-oxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc.), y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquil C_{1-6}-carbonilo" incluyen acetilo, propanoílo, butanoílo, 2-metilpropanoílo, pentanoílo, 3-metilbutanoílo, 2,2-dimetilpropanoilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "cicloalquil C_{3-10}-carbonilo" incluyen ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, adamantilcarbonilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "cicloalquil C_{3-6}-carbonilo" incluyen ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "aril C_{6-14}-carbonilo" incluyen benzoílo, 1-naftoílo, 2-naftoílo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "aralquil C_{7-16}-carbonilo" incluyen fenilacetilo, 3-fenilpropanoílo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alcoxi C_{1-6}-carbonilo" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "aril C_{6-14}-oxi-carbonilo" incluyen fenoxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "aralquil C_{7-16}-oxi-carbonilo" incluyen benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclil-carbonilo de 5 ó 6 miembros" incluyen 1-pirrolidilcarbonilo, piperidinocarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo (por ejemplo, tetrahidropiran-4-ilcarbonilo), y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquil C_{1-6}-carbamoílo" incluyen carbamoílo monosustituido con el "alquilo C_{1-6}" antes mencionado. Por ejemplo, se pueden mencionar metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "dialquil (C_{1-6})-carbamoílo" incluyen carbamoílo disustituido con el "alquilo C_{1-6}" antes mencionado. Por ejemplo, se pueden mencionar dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo, N-etil-N-metilcarbamoílo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "aril C_{6-14}-carbamoílo" incluyen carbamoílo monosustituido con el "arilo C_{6-14}" antes mencionado. Por ejemplo, se pueden mencionar fenilcarbamoílo, 1-naftilcarbamoílo, 2-naftilcarbamoílo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "diaril (C_{6-14})-carbamoílo" incluyen carbamoílo disustituido con el "arilo C_{6-14}" antes mencionado. Por ejemplo, se pueden mencionar difenilcarbamoílo, dinaftilcarbamoílo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquil C_{1-6}-sulfamoílo" incluyen sulfamoílo monosustituido con el "alquilo C_{1-6}" antes mencionado. Por ejemplo, se pueden mencionar metilsulfamoílo, etilsulfamoílo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "dialquil (C_{1-6})-sulfamoílo" incluyen sulfamoílo disustituido con el "alquilo C_{1-6}" antes mencionado. Por ejemplo, se pueden mencionar dimetilsulfamoílo, dietilsulfamoílo, N-etil-N-metilsulfamoílo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "aril C_{6-14}-sulfamoílo" incluyen sulfamoílo monosustituido con el "arilo C_{6-14}" antes mencionado. Por ejemplo, se pueden mencionar fenilsulfamoílo, 1-naftilsulfamoílo, 2-naftilsulfamoílo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "diaril (C_{6-14})-sulfamoílo" incluyen un grupo sulfamoílo disustituido con el "arilo C_{6-14}" antes mencionado. Por ejemplo, se pueden mencionar difenilsulfamoílo, dinaftilsulfamoílo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alcoxi C_{1-6}-imino" incluyen metoxiimino, etoxiimino, propoxiimino, isopropoxiimino, butoxiimino, isobutoxiimino, sec-butoxiimino, ter-butoxiimino, pentiloxiimino, hexiloxiimino, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "hidroxi-alquilo C_{1-6}" incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}" incluyen metoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxietilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del sustituyente del "alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido", "alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido", "alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido", "alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido" y "alquil C_{1-6}-tio opcionalmente sustituido" incluyen 1 a 5, con preferencia 1 a 3, sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) hidroxi,

(3) amino,

(4) nitro,

(5) ciano,
(6) alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(7) cicloalquil C_{3-6}-oxi,
(8) aril C_{6-14}-oxi,
(9) aralquil C_{7-16}-oxi,
(10) amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de
(a) alquilo C_{1-6},
(b) arilo C_{6-14},
(c) aralquilo C_{7-16} y
(d) alquil C_{1-6}-carbonilo,
(11) alquil C_{1-6}-tio,
(12) alquil C_{1-6}-sulfinilo,
(13) alquil C_{1-6}-sulfonilo,
(14) carboxi opcionalmente esterificado,
(15) alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
(16) cicloalquil C_{3-10}-carbonilo,
(17) aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
(18) aralquil C_{7-16}-carbonilo,
(19) heterociclil-carbonilo de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidilcarbonilo, piperidinocarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo (por ejemplo, tetrahidropiran-4-ilcarbonilo), etc.),
(20) carbamoílo,
(21) tiocarbamoílo,
(22) alquil C_{1-6}-carbamoílo,
(23) dialquil (C_{1-6})-carbamoílo,
(24) aril C_{6-14}-carbamoílo,
(25) diaril (C_{6-14})-carbamoílo,
(26) sulfamoílo,
(27) alquil C_{1-6}-sulfamoílo,
(28) dialquil (C_{1-6})sulfamoílo,
(29) aril C_{6-14}-sulfamoílo,
(30) diaril (C_{6-14})sulfamoílo,
(31) un grupo cíclico de 3 a 14 miembros (con preferencia, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, oxetanilo,

bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (a) un átomo de halógeno, (b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, (c) arilo C_{6-14}, (d) alcoxi C_{1-6} y (e) alquil C_{1-6}-carbonilo,

(32) alcoxi C_{1-6}-imino, y similares (de ahora en adelante, a veces abreviado como grupo sustituyente A). Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cíclico de 3 a 14 miembros" del "grupo cíclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidrocarbonado cíclico de 3 a 14 miembros y un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros.

Ejemplos del "grupo hidrocarbonado cíclico de 3 a 14 miembros" incluyen un grupo hidrocarbonado alicíclico constituido por 3 a 14 átomos de carbono o un grupo hidrocarbonado aromático constituido por 6 a 14 átomos de carbono, y similares.

Ejemplos del "grupo hidrocarbonado alicíclico de 3 a 14 miembros" incluyen cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), cicloalquenilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc.), cicloalcadienilo C_{5-14} (por ejemplo, 2,4-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, etc.), indanilo, adamantilo, y similares.

Ejemplos del "grupo hidrocarbonato aromático de 6 a 14 miembros" incluyen arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, etc.), y similares.

Ejemplos del "grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros" incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo cíclico de 3 a 14 miembros" del "grupo cíclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido" tiene opcionalmente 1 a 5, con preferencia 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Ejemplos de tal sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que puede tener el "grupo cíclico no

aromático de 3 a 10 miembros" del "grupo cíclico no aromático opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros" mencionado más abajo como R^1 y el "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros" del "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" mencionado más abajo como R^1. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, el "aril C_{6-14}-carbonilo" del "aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido" tiene opcionalmente 1 a 5, con preferencia 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Ejemplos de tal sustituyente incluyen un átomo de halógeno, hidroxi, opcionalmente halogenado alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, amino, alquil C_{1-6}-amino, dialquil (C_{1-6})amino, alquil C_{1-6}-tio, alquil C_{1-6}-sulfonilo, carboxi, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, alquil C_{1-6}-carbonilo, y similares. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "alquilideno C_{1-3}" incluyen metileno, etilideno, propilideno, isopropilideno, y similares.

Cada sustituyente se explica más abajo.

R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

Los ejemplos preferibles del "alquilo C_{1-6}" del "alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R^1 incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, neopentilo, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, y similares.

Los ejemplos preferibles del sustituyente del "alquilo C_{1-6}" del "alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R^1 antes mencionado incluyen 1 a 5 sustituyentes (con preferencia 1 a 3) seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) hidroxi,

(3) alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado,

(4) carboxi opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(5) alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
(6) cicloalquil C_{3-10}-carbonilo,
(7) aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
(8) carbamoílo,
(9) un grupo cíclico de 3 a 14 miembros (con preferencia, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, oxetanilo, bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (a) un átomo de halógeno, (b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, (c) arilo C_{6-14}, (d) alcoxi C_{1-6} y (e) alquil C_{1-6}-carbonilo y
(10) alcoxi C_{1-6}-imino. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros" del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para R^1 incluyen un "grupo hidrocarbonado no aromático de 3 a 10 miembros" y un "grupo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros".

Ejemplos del "grupo hidrocarbonado no aromático de 3 a 10 miembros" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, y similares. Se prefieren ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, adamantilo, y similares.

Ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros" incluyen azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tioranilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo), y similares. Se prefieren tetrahidrofurilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo,

tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo), oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo), y similares.

Ejemplos del "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros" del "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" para R^1 incluyen fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, y similares. Se prefieren fenilo y tienilo.

El "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros" del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para R^1 o el "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros" del "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" para R^1 tiene opcionalmente 1 a 5, con preferencia 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Ejemplos de tal sustituyente incluyen

(1) un átomo de halógeno,

(2) oxo,

(3) hidroxi,

(4) amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo C_{1-6},

(b) arilo C_{6-14},

(c) aralquilo C_{7-16},

(d) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(e) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

(5) nitro,

(6) ciano,

(7) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) un átomo de halógeno,

(c) alcoxi C_{1-6},

(d) arilo C_{6-14} y

(e) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, hidroxi y oxo,

(8) alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(9) alquinilo C_{2-6},

(10) cicloalquilo C_{3-6},

(11) arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(12) aralquilo C_{7-16},

(13) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6},

(14) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) hidroxi,

(c) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, hidroxi, oxo, carbamoílo y ciano,

(d) alquenilo C_{2-6},

(e) alcoxi C_{1-6},

(f) ciano,

(g) alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(h) cicloalquil C_{3-10}-carbonilo,

(i) carbamoílo,

(j) alcoxi C_{1-6}-imino,

(k) alquil C_{1-6}-tio,

(l) alquil C_{1-6}-sulfonilo,

(m) alquil C_{1-6}-carboniloxi,

(n) cicloalquil C_{3-6}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, hidroxi y oxo y

(o) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, hidroxi y oxo,

(15) alquenil C_{2-6}-oxi opcionalmente sustituido con hidroxi,

(16) alquinil C_{2-6}-oxi,

(17) cicloalquil C_{3-10}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) oxo,

(b) hidroxi,

(c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi y

(d) alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6},

(18) aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(c) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(d) alcoxi C_{1-6},

(19) aralquil C_{7-16}-oxi,

(20) heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquilo C_{1-6}

(con preferencia, heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilos C_{1-6}),

(21) heterociclil-alquil C_{1-6}-oxi de 5 ó 6 miembros,

(22) alquil C_{1-6}-carboniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquil C_{1-6}-carboniloxi,

(23) alquil C_{1-6}-tio,

(24) alquil C_{1-6}-sulfinilo,

(25) alquil C_{1-6}-sulfonilo,

(26) carboxi opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(27) alquil C_{1-6}-carbonilo,

(28) cicloalquil C_{3-6}-carbonilo,

(29) aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(30) aralquil C_{7-16}-carbonilo,

(31) heterociclil-carbonilo de 5 ó 6 miembros,

(32) carbamoílo,

(33) tiocarbamoílo,

(34) alquil C_{1-6}-carbamoílo,

(35) dialquil (C_{1-6})-carbamoílo,

(36) aril C_{6-14}-carbamoílo,

(37) diaril (C_{6-14})-carbamoílo,

(38) sulfamoílo,

(39) alquil C_{1-6}-sulfamoílo,

(40) dialquil (C_{1-6})sulfamoílo,

(41) aril C_{6-14}-sulfamoílo,

(42) diaril (C_{6-14})sulfamoílo,

(43) alquilideno C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(44) imino(=NH) opcionalmente sustituido con

(a) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, o

(b) heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros,

y similares. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes se pueden unir entre sí para formar un "anillo también opcionalmente sustituido".

Ejemplos del "anillo" del "anillo también opcionalmente sustituido" incluyen aquellos similares a los anillos del "grupo cíclico de 3 a 14 miembros" del "grupo cíclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido" ejemplificado como el sustituyente del "grupo sustituyente A" antes mencionado, tales como tetrahidrofurano, pirazol, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, dihidroisoxazol (por ejemplo, 4,5-dihidroisoxazol), y similares.

El "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros" del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para R^1 o el "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros" del "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" para R^1 y el "anillo también opcionalmente sustituido" puede formar un grupo cíclico fusionado o un grupo espirocíclico. Ejemplos de tal grupo cíclico fusionado incluyen 2,3-dihidro-1-benzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-ilo), y similares. Ejemplos del grupo espirocíclico incluyen 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-ilo, 1-oxaespiro[4,5]dec-8-ilo, 1,5-dioxaespiro[5,5]undec-9-ilo, 1-oxa-2-azaespiro[4,5]dec-2-en-8-ilo, tetrahidroespiro[ciclohexan-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-4-ilo, y similares.

El "anillo" del "anillo también opcionalmente sustituido" tiene opcionalmente 1 a 5, con preferencia 1 a 3,

sustituyentes en posiciones sustituibles. Ejemplos de tal sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que puede tener el "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros" del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" mencionado con anterioridad como R^1 y el "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros" del "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" mencionado con anterioridad como R^1.

El "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para R1 es con preferencia un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclohexenilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tioranilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroindazolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, adamantilo, oxepanilo, y similares, con preferencia ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, tetrahidrofurilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo), adamantilo, oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) oxo,

(2) hidroxi,

(3) amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo C_{1-6} y

(b) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

(4) ciano,

(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) un átomo de halógeno,

(c) alcoxi C_{1-6} y

(d) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

(6) alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo,

(7) arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(8) aralquilo C_{7-16},

(9) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6},

(10) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) hidroxi,

(c) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, hidroxi, oxo, carbamoílo y ciano,

(d) alquenilo C_{2-6},

(e) alcoxi C_{1-6},

(f) ciano,

(g) alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(h) cicloalquil C_{3-10}-carbonilo,

(i) carbamoílo,

(j) alcoxi C_{1-6}-imino,

(k) alquil C_{1-6}-tio,

(l) alquil C_{1-6}-sulfonilo,

(m) alquil C_{1-6}-carboniloxi,

(n) cicloalquil C_{3-6}-oxi opcionalmente sustituido con hidroxi y

(o) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, hidroxi y oxo,

(11) alquenil C_{2-6}-oxi opcionalmente sustituido con hidroxi,

(12) cicloalquil C_{3-10}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) oxo,

(b) hidroxi y

(c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(13) aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(c) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(d) alcoxi C_{1-6},

(14) heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquilo C_{1-6},

(15) alquil C_{1-6}-carboniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquil C_{1-6}-carboniloxi,

(16) carboxi opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(17) alquil C_{1-6}-carbonilo,

(18) aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(19) heterociclil-carbonilo de 5 ó 6 miembros,

(20) carbamoílo,

(21) alquilideno C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(22) imino (=NH) opcionalmente sustituido con

(a) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, o

(b) heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros,

y similares (de ahora en adelante, a veces abreviado como grupo sustituyente B). Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" para R1 es con preferencia un grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros (con preferencia, fenilo, tienilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(3) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquil C_{1-6}-carbonilo,

(4) alquil C_{1-6}-carbonilo,

y similares. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

R1 es con preferencia alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, con mayor preferencia, un anillo no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

R1 es con mayor preferencia, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con

1) un átomo de halógeno,

2) ciano,

3) hidroxi, o

4) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos del "cicloalquilo C_{3-8}" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

R1 es con preferencia particular, ciclohexilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, isobutoxi, $-OCH(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, etc.) opcionalmente sustituido con hidroxi. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

R^2 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquil C_{1-6}-tio opcionalmente sustituido, alquil C_{1-6}-sulfinilo opcionalmente sustituido o alquil C_{1-6}-sulfonilo opcionalmente sustituido.

Ejemplos del sustituyente del "alquil C_{1-6}-sulfinilo" del "alquil C_{1-6}-sulfinilo opcionalmente sustituido" y el "alquil C_{1-6}-sulfonilo" del "alquil C_{1-6}-sulfonilo opcionalmente sustituido" para R^2 incluyen 1 a 5, con preferencia 1 a 3, sustituyentes seleccionados de aquellos ejemplificados como el sustituyente del "grupo sustituyente A" antes mencionado. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

R^2 es con preferencia alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

R^2 es, con mayor preferencia, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, hexilo) y, con preferencia particular, propilo, butilo o pentilo.

R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o opcionalmente sustituido alcoxi C_{1-6}.

R^3 es con preferencia un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (con preferencia, átomo de flúor) y con preferencia particular, un átomo de hidrógeno.

W es alquileno C_{1-4} opcionalmente sustituido, -O-W'-, -W'-O-, -N(Ra)-W'- o -W'-N(Ra)- en donde W' es un enlace o alquileno C_{1-4} opcionalmente sustituido y Ra es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

El "alquileno C_{1-4}" del "alquileno C_{1-4} opcionalmente sustituido" para W o W' puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada y, por ejemplo, metileno, etileno, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, y similares.

El "alquileno C_{1-4}" del "alquileno C_{1-4} opcionalmente sustituido" para W o W' puede tener 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Ejemplos de tal sustituyente incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, etc.), oxo, hidroxi, nitro, ciano, alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi etc.), amino, alquil C_{1-6}-amino (por ejemplo, metilamino etc.), dialquil (C_{1-6})amino (por ejemplo, dimetilamino etc.), alquil C_{1-6}-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino etc.), y similares. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos preferibles del "alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para Ra incluyen alquilo C_{1-6}, y similares.

El "cicloalquilo C_{3-6}" del "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido" para Ra está opcionalmente sustituido con 1 a 5, con preferencia 1 a 3, sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente ejemplificado como los

sustituyentes del "grupo sustituyente B" antes mencionado. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos preferibles del "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido" para Ra incluyen cicloalquilo C_{3-6}, y similares.

W es con preferencia alquileno C_{1-4}, con mayor preferencia, metileno, etileno o $-CH(CH_3)-$ y con preferencia particular, metileno.

A es un anillo aromático divalente de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

Ejemplos del "anillo aromático divalente de 5 ó 6 miembros" del "anillo aromático divalente de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" para A incluyen fenileno, furan-di-ilo, tiofen-di-ilo, pirrol-di-ilo, oxazol-di-ilo, isoxazol-di-ilo, tiazol-di-ilo, isotiazol-di-ilo, imidazol-di-ilo, pirazol-di-ilo, 1,2,3-oxadiazol-di-ilo, 1,2,4-oxadiazol-di-ilo, 1,3,4-oxadiazol-di-ilo, furazan-di-ilo, 1,2,3-tiadiazol-di-ilo, 1,2,4-tiadiazol-di-ilo, 1,3,4-tiadiazol-di-ilo, 1,2,3-triazol-di-ilo, 1,2,4-triazol-di-ilo, tetrazol-di-ilo, piridin-di-ilo, piridazin-di-ilo, pirimidin-di-ilo, pirazin-di-ilo, triazin-di-ilo, y similares.

El "anillo aromático divalente de 5 ó 6 miembros" del "anillo aromático divalente de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" para A tiene opcionalmente 1 a 4, con preferencia 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Ejemplos de tal sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que puede tener opcionalmente el "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros" del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" mencionado con anterioridad como R^1 y el "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros" del "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" mencionado con anterioridad como R^1. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden estar unidos entre sí para seguir formando un anillo. Ejemplos de tal anillo incluyen

aquellos similares a los anillos del "grupo cíclico de 3 a 14 miembros" del "grupo cíclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido" ejemplificado como el sustituyentes del "grupo sustituyente A" antes mencionado.

El "anillo aromático divalente de 5 ó 6 miembros" del "anillo aromático divalente de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" para A y dicho anillo puede formar un anillo fusionado.

Ejemplos de tal anillo fusionado incluyen benzotiofeno, benzofurano, naftaleno, quinolina, indol, y similares.

El "anillo fusionado" tiene opcionalmente 1 a 5, con preferencia 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Ejemplos de tal sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que opcionalmente puede tener el "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros" del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" mencionado con anterioridad como R^1 y el "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros" del "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" mencionado con anterioridad como R^1. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

A es con preferencia fenileno opcionalmente sustituido, tiofen-di-ilo opcionalmente sustituido o piridin-di-ilo opcionalmente sustituido. Ejemplos del sustituyente del fenileno opcionalmente sustituido, tiofen-di-ilo opcionalmente sustituido o piridin-di-ilo opcionalmente sustituido incluyen aquellos similares a los sustituyentes antes mencionados ejemplificados como los sustituyentes del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros" del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para R^1 y el "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros" del "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" para R^1. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

A es con mayor preferencia, fenileno, tiofen-di-ilo o piridin-di-ilo (con preferencia, 1,4-fenileno, 2,5-tiofen-di-

ilo, 3,6-piridin-di-ilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (con preferencia, átomo de flúor),

(2) nitro,

(3) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, metilo, trifluorometilo) y

(4) alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi). Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Se prefiere en particular el fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (con preferencia, átomo de flúor).

B es acilo o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

El "acilo" para B es, por ejemplo, un grupo representado por la fórmula: $-COR^A$, $-CO-OR^A$, $-SO_2R^A$, $-SOR^A$, $-CO-NR^{A'}R^{B'}$ o $-CS-NR^{A'}R^{B'}$ en donde R^A es un átomo de hidrógeno, hidroxi, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; y $R^{A'}$ y $R^{B'}$ son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o $R^{A'}$ y $R^{B'}$ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno unido, un heterociclo con nitrógeno opcionalmente sustituido, y similares.

Ejemplos del "grupo hidrocarbonado" del "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" para R^A, $R^{A'}$ o $R^{B'}$ incluyen alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilideno C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquenilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc.), cicloalcadienilo C_{4-10} (por ejemplo, 2,4-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, etc.), arilo C_{6-14}, aralquilo C_{7-16}, arilalquenilo C_{8-13} (por ejemplo, feniletilo, fenilpropionilo, etc.), cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.)-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc.), y similares.

El "grupo hidrocarbonado" del "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" y el "amino" del "amino opcionalmente sustituido" para R^A, $R^{A'}$ o $R^{B'}$ puede estar sustituido con 1 a 5, con preferencia 1 a 3, sustituyentes seleccionados del "grupo sustituyente A" antes mencionado.

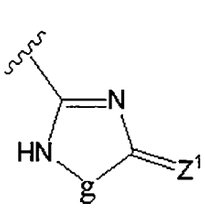
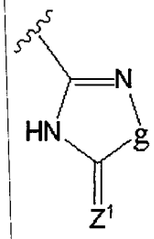
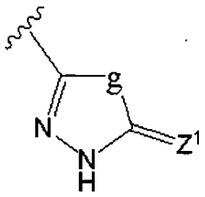
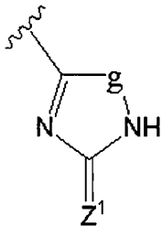
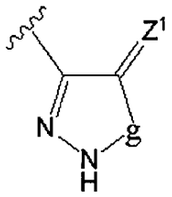
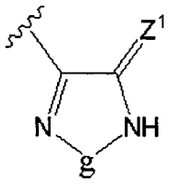
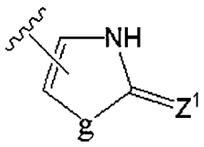
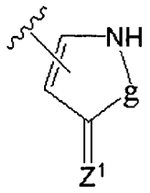
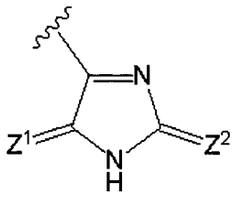
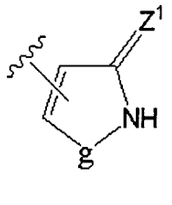
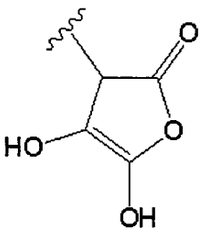
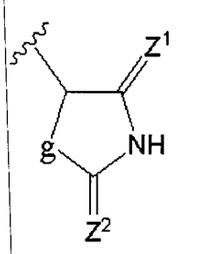
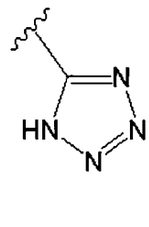
El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^A, $R^{A'}$ o $R^{B'}$ tiene opcionalmente 1 a 5, con preferencia 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Ejemplos de tal sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes antes mencionados ejemplificados como los sustituyentes del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros" del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para R^1 y el "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros" del "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" para R^1.

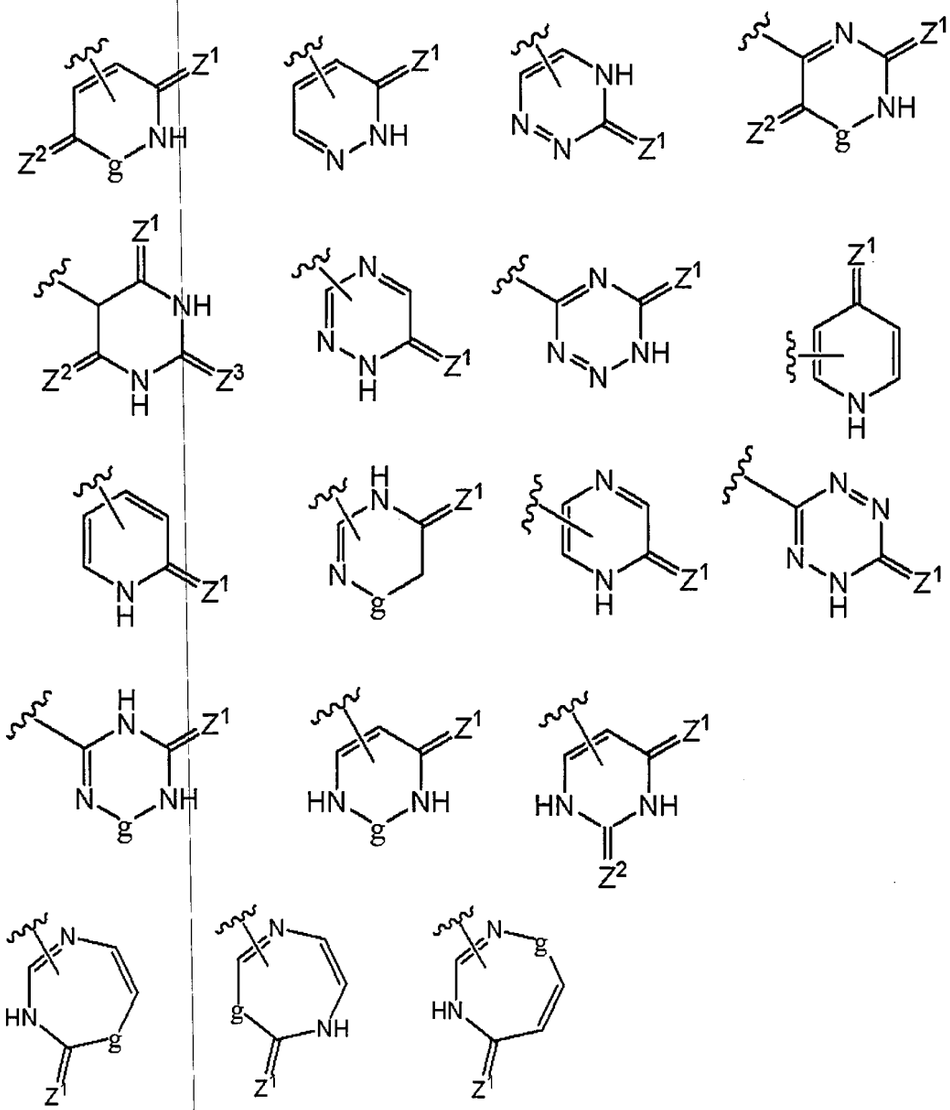
Ejemplos del "heterociclo con nitrógeno" del "heterociclo con nitrógeno opcionalmente sustituido" formado opcionalmente por $R^{A'}$ y $R^{B'}$ junto con el átomo de nitrógeno unido a ellos incluyen azetidina, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, homopiperidina, piperazina, homopiperazina, morfolina, homomorfolina, tiomorfolina, tiohomomorfolina, dihidrobenzoxazina (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina), 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 7-aza-biciclo[2,2,1]heptano, y similares.

El "heterociclo con nitrógeno" tiene opcionalmente 1 a 5, con preferencia 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Ejemplos de tal sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes antes mencionados ejemplificados como el sustituyentes del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros" del "grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para R^1 y el "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros" del "grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" para R^1. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos del "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" del "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para B incluyen un grupo heterocíclico

monocíclico de 3 a 10 miembros (con preferencia, de 5 ó 6 miembros) (con preferencia, grupo heterocíclico con nitrógeno que tiene un átomo de hidrógeno protonizable), que contiene uno o varios de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (con preferencia, átomo de nitrógeno) o un grupo que se puede convertir en tal grupo. Ejemplos del "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" incluyen grupos representados por las siguientes fórmulas:

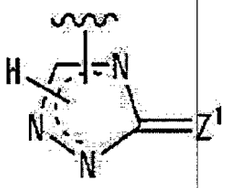
















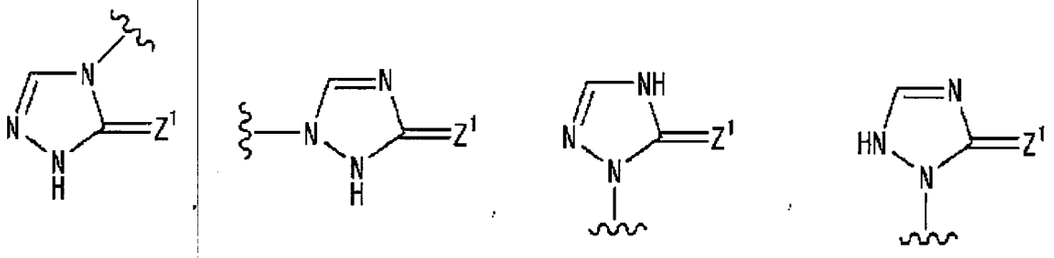
en donde g es $-CH_2-$, $-NR^9-$, $-O-$ o $-S(O)_m-$ en donde m es un número entero de 0, 1 ó 2 y R^9 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y Z^1, Z^2 y Z^3 son cada uno, de modo independiente, un átomo de oxígeno o átomo de azufre opcionalmente oxidado (con preferencia un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, con mayor preferencia, un átomo de oxígeno), y similares.

El enlace de "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" del "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para B y fenilo puede ser no sólo el enlace de carbono-carbono mostrado en las fórmulas antes mencionadas, sino también un enlace por medio de un átomo de nitrógeno cuando el "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" contiene varios átomos de nitrógeno.

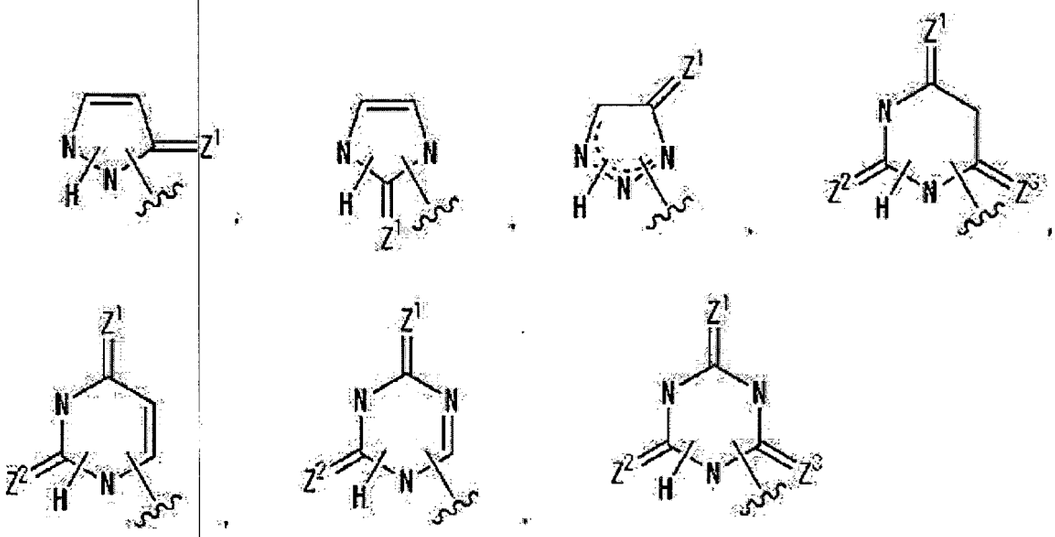
Por ejemplo, cuando el "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" es



en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, el enlace incluye específicamente



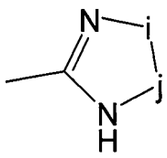
en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, y similares. Ejemplos de otro "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" unido a través de un átomo de nitrógeno incluyen grupos representados por



en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, y similares.

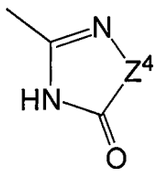
El "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" es con preferencia un grupo que tiene simultáneamente un grupo -NH o un grupo -OH como un donante de protones y carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo, y similares como un aceptante de protones tales como oxadiazol y tiadiazol. Como el "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros", se prefiere el grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros (con mayor preferencia, de 5 miembros).

El "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" es con preferencia un grupo representado por la fórmula:



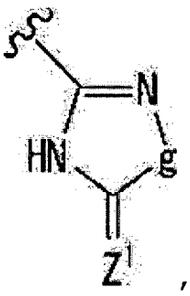
en donde i es -O- o -S-, j es -C(=O)-, -C(=S)- o $-S(O)_m-$ y m es un número entero de 0, 1 ó 2 (con preferencia, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-il).

El "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" es con mayor preferencia, un grupo representado por la fórmula:

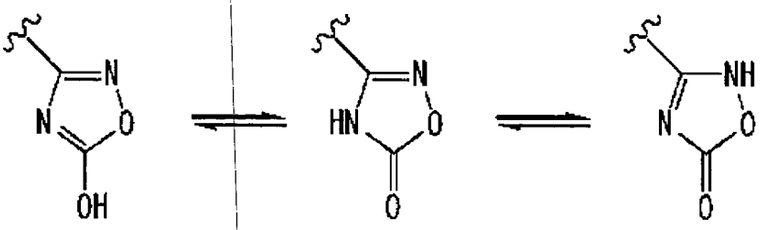


en donde Z^4 es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

El "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" puede tener un tautómero. Si, por ejemplo, Z^1=O, g=O en la siguiente fórmula:

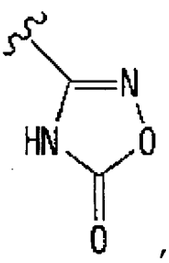


, 3 tautómeros de a', b' y c' más abajo



a' b' c'

están presentes. En la presente memoria descriptiva, cuando el "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" está representado, por ejemplo, por la siguiente fórmula:

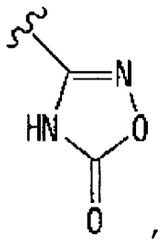


, el grupo contiene cualquier tautómero de a', b' y c' antes mencionados. De modo similar, los diversos "grupos

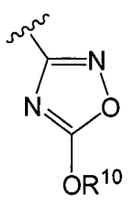
heterocíclicos de 3 a 10 miembros" antes mencionados también contienen cualquiera de tales posibles tautómeros.

El "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" del "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para B tiene opcionalmente 1 a 5, con preferencia 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

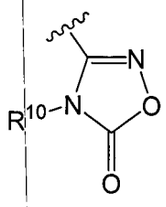
Por ejemplo, cuando el "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" está representado por la siguiente fórmula:



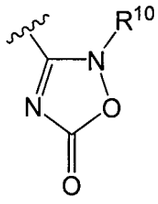
, el grupo tiene opcionalmente sustituyentes en las posiciones mostradas por las siguientes fórmulas:



a"



b"



c"

en donde R^{10} es un sustituyente. De modo similar, los diversos "grupos heterocíclicos de 3 a 10 miembros" antes mencionados tienen opcionalmente 1 a 5, con preferencia 1 a 3, sustituyentes en posiciones sustituibles en todos sus tautómeros tereof.

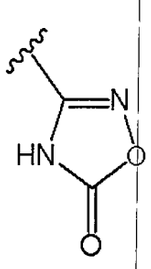
Ejemplos del sustituyente que puede tener opcionalmente el "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" incluyen un grupo representado por la fórmula $-CH(R^{11})-OCOR^{12}$ en donde R^{11} es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, etc.), alquenilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.) y R^{12} es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, etc.), alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), alquilo C_{1-3} sustituido con

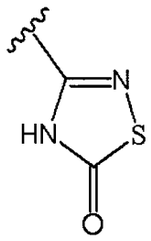
cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.) o arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, etc.) (por ejemplo, bencilo, p-clorobencilo, fenetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, etc.), alquenilo C_{2-3} (por ejemplo, vinilo, propenilo, alilo, isopropenilo, etc.) sustituido con cicloalquilo C_{3-8} o arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, etc.) (por ejemplo, cinamilo, etc.), arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, p-tolilo, naftilo, etc.), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi etc.), alquenil C_{2-8}-oxi (por ejemplo, aliloxi, isobuteniloxi etc.), cicloalquil C_{3-8}-oxi (por ejemplo, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi etc.), alcoxi C_{1-3} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi) sustituido con cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.) o arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, etc.) (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, ciclopentilmetiloxi, ciclohexilmetiloxi etc.), alquenil C_{2-3}-oxi (por ejemplo, viniloxi, propeniloxi, aliloxi, isopropeniloxi etc.) sustituido con cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.) o arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, etc.) (por ejemplo, cinamiloxi, etc.) o opcionalmente sustituido aril C_{6-14}-oxi (por ejemplo, fenoxi, p-nitrofenoxi, naftoxi etc.; sustituido opcionalmente sustituido alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-6}) (por ejemplo, metilo, triclorometilo, trifluorometilo, trifenilmetilo, etc.); acilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alcanoílo C_{2-5}, benzoílo opcionalmente sustituido, etc.); un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo etc.); nitro; ciano; alcoxi C_{1-6}; amino; alquil C_{1-6}-amino (por ejemplo, metilamino etc.); di(alquil C_{1-6})amino (por ejemplo, dimetilamino etc.), y similares.

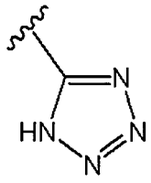
Los ejemplos específicos del sustituyente incluyen alilo, metilo, etilo, propilo, ter-butilo, metoximetilo, trifenilmetilo, cianoetilo, acetilo, propionilo, pivaloiloximetilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, 5-

metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, isobutiriloximetilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo, 1-(acetiloxi)etilo, 1-(isobutiriloxi)etilo, ciclohexilcarboniloximetilo, benzoiloximetilo, cinamilo, ciclopentilcarboniloximetilo, y similares. Como el sustituyente, se prefieren aquellos que se eliminan con facilidad en condiciones biológicas, a saber, fisiológicas (por ejemplo, reacciones biológicas tales como oxidación, reducción o hidrólisis, y similares por enzimas en el organismo, etc.) o químicamente.

B es con preferencia un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido y con mayor preferencia, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros. Se prefieren en particular grupos representados por las siguientes fórmulas:







X, Y y Z son cada uno, de modo independiente, CR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido o un átomo de nitrógeno.

El "cicloalquilo C_{3-6}" del "cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido" para R^4 está opcionalmente sustituido con 1 a 5, con preferencia 1 a 3, sustituyentes seleccionados de los grupos sustituyentes ejemplificados como los sustituyentes del "grupo sustituyente B" antes mencionado. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

R^4 es con preferencia (a) un átomo de hidrógeno; (b) un átomo de halógeno (con preferencia, átomo de flúor); (c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de bromo) y alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) (por ejemplo, metilo,

bromometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo); (d) cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo), y similares. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Con preferencia, X es un átomo de nitrógeno, Y y Z son CR^4 en donde R^4 es (a) un átomo de hidrógeno; (b) un átomo de halógeno (con preferencia, átomo de flúor); (c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de bromo) y alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) (por ejemplo, metilo, bromometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo); (d) cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo), y similares. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

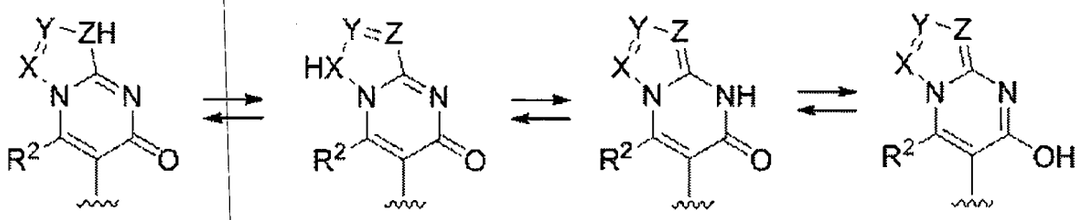
En otra forma de realización preferible, X y Z son átomos de nitrógeno, Y es CR^4 en donde R^4 es (a) un átomo de hidrógeno; (b) un átomo de halógeno (con preferencia, átomo de flúor); (c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de bromo) y alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) (por ejemplo, metilo, bromometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo); (d) cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo), y similares. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En otra forma de realización preferible, X e Y son átomos de nitrógeno, Z es CR^4 en donde R^4 es (a) un átomo de hidrógeno; (b) un átomo de halógeno (con preferencia, átomo de flúor); (c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de bromo) y alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) (por ejemplo, metilo, bromometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo); (d) cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo), y similares. Cuando el número de sustituyentes

es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En otra forma de realización preferible, X es CR^4 en donde R^4 es (a) un átomo de hidrógeno; (b) un átomo de halógeno (con preferencia, átomo de flúor); (c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de bromo) y alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) (por ejemplo, metilo, bromometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo); (d) cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo), y similares. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes e Y, y Z son átomos de nitrógeno.

Las partes mostradas por medio de las siguientes fórmulas en un compuesto representado por la fórmula (I) pueden contener los tautómeros mostrados a continuación.

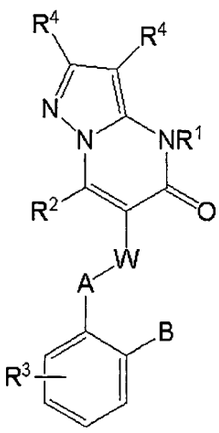


Todos estos tautómeros están todos comprendidos en el alcance de un compuesto representado por la fórmula (I).

Las formas de realización preferibles de un compuesto representado por la fórmula (I) son los siguientes compuestos.

[Compuesto A1]

un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido,

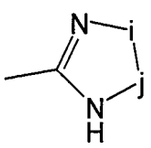
R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

W es alquileno C_{1-4},

A es fenileno opcionalmente sustituido, tiofen-di-ilo opcionalmente sustituido o piridin-di-ilo opcionalmente sustituido,

B es un grupo representado por la fórmula:

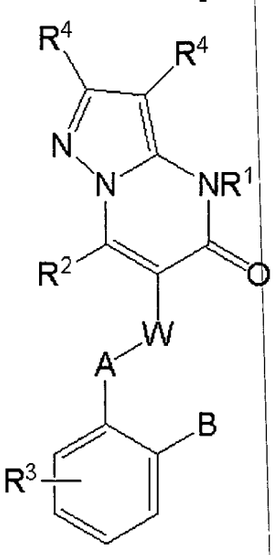


en donde i es -O- o -S-, j es -C(=O)-, -C(=S)- o $-S(O)_m-$ y m es un número entero de 0, 1 ó 2 (con preferencia, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo) o tetrazolilo y

dos R^4 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido o una de sus sales.

[Compuesto A2]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde R1 es

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) hidroxi,

(3) alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado,

(4) carboxi opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(5) alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(6) cicloalquil C_{3-10}-carbonilo,

(7) aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(8) carbamoílo,

(9) un grupo cíclico de 3 a 14 miembros (con preferencia, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, oxetanilo, bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (a) un átomo de halógeno, (b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, (c) arilo C_{6-14}, (d) alcoxi C_{1-6} y (e) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(10) alcoxi C_{1-6}-imino,

[3] un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (con preferencia, ciclobutilo, ciclohexilo (el ciclohexilo puede formar, junto con el anillo formado por dos sustituyentes, un grupo espirocíclico (por ejemplo, 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)), ciclohexenilo, tetrahidrofurilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo), adamantilo, oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) oxo,

(2) hidroxi,

(3) amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo C_{1-6} y

(b) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

(4) ciano,

(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) un átomo de halógeno,

(c) alcoxi C_{1-6} y

(d) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

(6) arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(7) aralquilo C_{7-16},

(8) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6},

(9) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) hidroxi,

(c) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, hidroxi, carbamoílo y ciano,

(d) alcoxi C_{1-6},

(e) ciano,

(f) alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(g) cicloalquil C_{3-10}-carbonilo,

(h) carbamoílo,

(i) alcoxi C_{1-6}-imino,

(j) alquil C_{1-6}-tio,

(k) alquil C_{1-6}-sulfonilo,

(l) alquil C_{1-6}-carboniloxi,

(m) cicloalquil C_{3-6}-oxi opcionalmente sustituido con hidroxi y

(n) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y oxo,

(10) alquenil C_{2-6}-oxi opcionalmente sustituido con hidroxi,

(11) cicloalquil C_{3-10}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) oxo,

(b) hidroxi y

(c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(12) aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(c) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(d) alcoxi C_{1-6},

(13) heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquilo C_{1-6},

(14) alquil C_{1-6}-carboniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquil C_{1-6}-carboniloxi,

(15) carboxi opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(16) alquil C_{1-6}-carbonilo,

(17) aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(18) heterociclil-carbonilo de 5 ó 6 miembros,

(19) carbamoílo,

(20) alquilideno C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi y

(21) imino (=NH) opcionalmente sustituido con

(a) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, o

(b) heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros, o

[4] un grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros (con preferencia, fenilo, tienilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(3) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(4) alquil C_{1-6}-carbonilo,

R^2 es alquilo C_{1-6},

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

W es alquileno C_{1-4},

A es fenileno, tiofen-di-ilo o piridin-di-il opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 ó 2) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

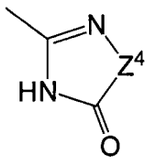
(1) un átomo de halógeno,

(2) nitro,

(3) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(4) alcoxi C_{1-6},

B es un grupo representado por la fórmula:

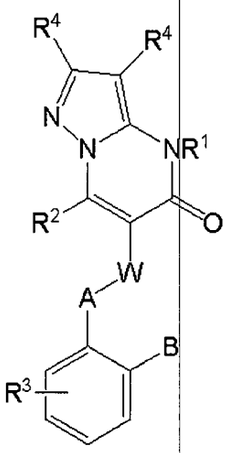


en donde Z^4 es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o tetrazolilo y

dos R^4 son cada uno, de modo independiente, (a) un átomo de hidrógeno, (b) un átomo de halógeno, (c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6} o (d) cicloalquilo C_{3-6} o una de sus sales.

[Compuesto A3]

Un grupo representado por la fórmula:



en donde

R1 es

[1] un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (con preferencia, ciclohexilo (el ciclohexilo puede formar, junto con el anillo formado por dos sustituyentes, un grupo espirocíclico (por ejemplo, 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)), tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) oxo,

(2) hidroxi,

(3) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) hidroxi,

(c) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(d) alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(e) cicloalquil C_{3-10}-carbonilo,

(4) cicloalquil C_{3-10}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) hidroxi y

(b) alquilo C_{1-6} y

(5) alquil C_{1-6}-carboniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquil C_{1-6}-carboniloxi, o

[2] anillo aromático de 5 ó 6 miembros (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

R^2 es alquilo C_{1-6},

R^3 es un átomo de hidrógeno,

W es metileno o $-CH(CH_3)-$,

A es fenileno o piridin-di-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

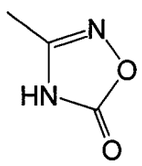
(1) un átomo de halógeno,

(2) nitro,

(3) alquilo C_{1-6} y

(4) alcoxi C_{1-6},

B es un grupo representado por la fórmula:

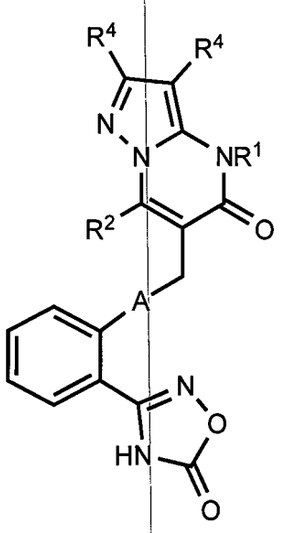


o tetrazolilo y

dos R^4 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} o una de sus sales.

[Compuesto A4]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R1 es cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con

1) un átomo de halógeno,

2) ciano,

3) hidroxi o

4) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

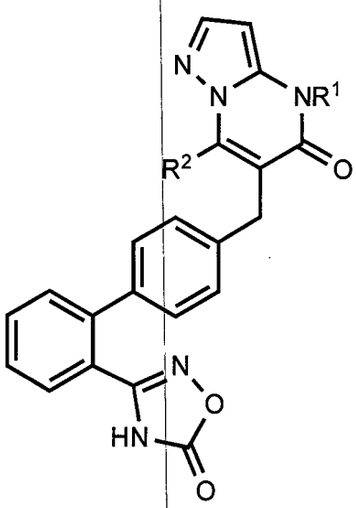
R^2 es alquilo C_{1-6},

A es fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y

R^4 son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o metilo o una de sus sales.

[Compuesto A5]

Un compuesto representado por la fórmula:



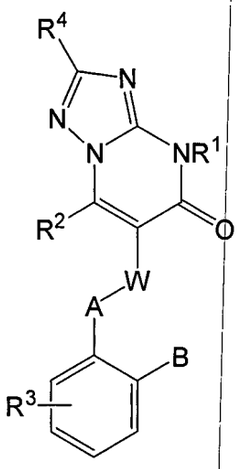
en donde

R^1 es ciclohexilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi y

R^2 es alquilo C_{1-6} o una de sus sales.

[Compuesto B1]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido,

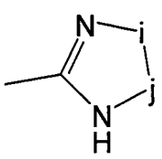
R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

W es alquileno C_{1-4},

A es fenileno opcionalmente sustituido, tiofen-di-ilo opcionalmente sustituido o piridin-di-ilo opcionalmente sustituido,

B es un grupo representado por la fórmula:

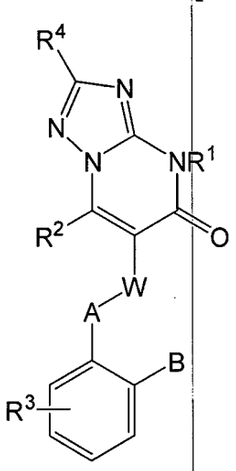


en donde i es -O- o -S-, j es -C(=O)-, -C(=S)- o $-S(O)_m-$ y m es un número entero de 0, 1 ó 2 (con preferencia, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo) o tetrazolilo y

R^4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido o una de sus sales.

[Compuesto B2]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R1 es

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) hidroxi,

(3) alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado,

(4) carboxi opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(5) alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(6) cicloalquil C_{3-10}-carbonilo,

(7) aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(8) carbamoílo,

(9) un grupo cíclico de 3 a 14 miembros (con preferencia, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, oxetanilo, bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (a) un átomo de halógeno, (b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, (c) arilo C_{6-14}, (d) alcoxi C_{1-6} y (e) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(10) alcoxi C_{1-6}-imino,

[3] un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (con preferencia, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, tetrahidrofurilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo,

tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo), adamantilo, oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) oxo,

(2) hidroxi,

(3) amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo C_{1-6} y

(b) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

(4) ciano,

(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) un átomo de halógeno,

(c) alcoxi C_{1-6} y

(d) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

(6) arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(7) aralquilo C_{7-16},

(8) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6},

(9) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) hidroxi,

(c) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, hidroxi, carbamoílo y ciano,

(d) alcoxi C_{1-6},

(e) ciano,

(f) alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(g) cicloalquil C_{3-10}-carbonilo,

(h) carbamoílo,

(i) alcoxi C_{1-6}-imino,

(j) alquil C_{1-6}-tio,

(k) alquil C_{1-6}-sulfonilo,

(l) alquil C_{1-6}-carboniloxi,

(m) cicloalquil C_{3-6}-oxi opcionalmente sustituido con hidroxi y

(n) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y oxo,

(10) alquenil C_{2-6}-oxi opcionalmente sustituido con hidroxi,

(11) cicloalquil C_{3-10}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) oxo,

(b) hidroxi y

(c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(12) aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(c) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(d) alcoxi C_{1-6},

(13) heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquilo C_{1-6},

(14) alquil C_{1-6}-carboniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquil C_{1-6}-carboniloxi,

(15) carboxi opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(16) alquil C_{1-6}-carbonilo,

(17) aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(18) heterociclil-carbonilo de 5 ó 6 miembros,

(19) carbamoílo,

(20) alquilideno C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi y

(21) imino (=NH) opcionalmente sustituido con

(a) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, o

(b) heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros, o

[4] anillo aromático de 5 ó 6 miembros (con preferencia, fenilo, tienilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(3) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(4) alquil C_{1-6}-carbonilo,

R^2 es alquilo C_{1-6},

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

W es alquileno C_{1-4},

A es fenileno, tiofen-di-ilo o piridin-di-il opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 ó 2) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

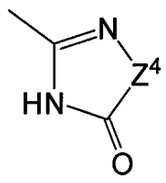
(1) un átomo de halógeno,

(2) nitro,

(3) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(4) alcoxi C_{1-6},

B es un grupo representado por la fórmula:

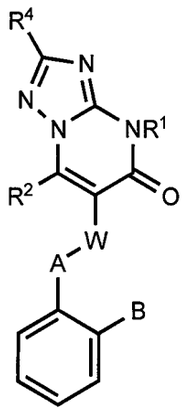


en donde Z^4 es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o tetrazolilo y

R^4 es (a) un átomo de hidrógeno, (b) un átomo de halógeno, (c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6} o (d) cicloalquilo C_{3-6} o una de sus sales.

[Compuesto B3]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R1 es

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) hidroxi,

(3) alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado,

(4) carboxi opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(5) alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(6) cicloalquil C_{3-10}-carbonilo,

(7) aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(8) carbamoílo,

(9) un grupo cíclico de 3 a 14 miembros (con preferencia, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, oxetanilo, bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, arilo C_{6-14}, alcoxi C_{1-6} y alquil C_{1-6}-carbonilo y

(10) alcoxi C_{1-6}-imino,

[3] un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, ciclobutilo, ciclohexilo (el ciclohexilo puede formar, junto con el anillo formado por dos sustituyentes, un grupo cíclico fusionado opcionalmente sustituido o un grupo espirocíclico (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-ilo, 1-oxaespiro[4,5]dec-8-ilo, 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-ilo, 1,5-dioxaespiro[5,5]undec-9-ilo, 1-oxa-2-

azaespiro[4,5]dec-2-en-8-ilo, tetrahidroespiro[ciclohexan-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo y alquilideno C_{1-3})), ciclohexenilo, tetrahidrofurilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo), adamantilo, oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) oxo,

(2) hidroxi,

(3) amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo C_{1-6} y

(b) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (con preferencia, tetrahidropiranilo),

(4) ciano,

(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) un átomo de halógeno,

(c) alcoxi C_{1-6} y

(d) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (con preferencia, morfolino),

(6) arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(7) aralquilo C_{7-16},

(8) un grupo heterocíclico (con preferencia, morfolino, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6},

(9) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, hidroxi, carbamoílo y ciano,

(c) alcoxi C_{1-6},

(d) ciano,

(e) alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(f) carbamoílo,

(g) alcoxi C_{1-6}-imino,

(h) alquil C_{1-6}-tio,

(i) alquil C_{1-6}-sulfonilo,

(j) alquil C_{1-6}-carboniloxi y

(k) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (con preferencia, morfolino, imidazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrahidrofurilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y oxo,

(10) alquenil C_{2-6}-oxi opcionalmente sustituido con hidroxi,

(11) cicloalquil C_{3-10}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) oxo,

(b) hidroxi y

(c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(12) aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(c) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(d) alcoxi C_{1-6},

(13) heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros (con preferencia, tetrahidrofuriloxi, isoxazoliloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquilo C_{1-6},

(14) carboxi opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(15) aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(16) de 5 ó 6 miembros heterociclil-carbonilo (con preferencia, tetrahidropiranilcarbonilo),

(17) carbamoílo,

(18) alquilideno C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi y

(19) imino (=NH) opcionalmente sustituido con

(a) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, o

(b) heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros (con preferencia, tetrahidropiraniloxi), o

[4] un anillo aromático de 5 ó 6 miembros (con preferencia, fenilo (el fenilo puede formar, junto con el anillo formado por dos sustituyentes, un grupo cíclico fusionado opcionalmente sustituido o un grupo espirocíclico (por ejemplo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6})), tienilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi y

(3) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquil C_{1-6}-carbonilo,

R^2 es alquilo C_{1-6},

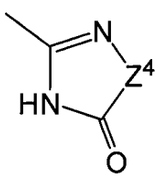
W es metileno o $-CH(CH_3)-$,

A es fenileno, tiofen-di-ilo o piridin-di-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 ó 2) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno y

(2) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

B es un grupo representado por la fórmula:



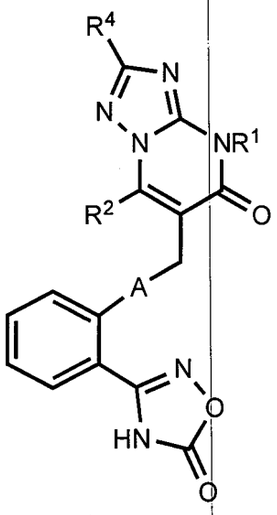
en donde Z^4 es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o tetrazolilo y

R^4 es (a) un átomo de hidrógeno, (b) un átomo de halógeno, (c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

hidroxi, un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6} o (d) cicloalquilo C_{3-6} o una de sus sales.

[Compuesto B4]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R1 es cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con

1) un átomo de halógeno,

2) ciano,

3) hidroxi o

4) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

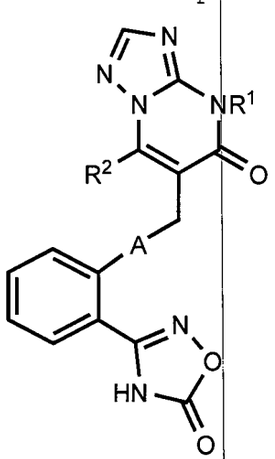
R^2 es alquilo C_{1-6},

A es fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y

R^4 es un átomo de hidrógeno o metilo o una de sus sales.

[Compuesto B5]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

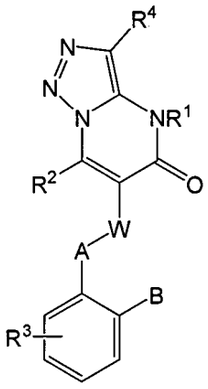
R^1 es ciclohexilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

R^2 es alquilo C_{1-6} y

A es fenileno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o una de sus sales.

[Compuesto C_1]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, more con preferencia, un anillo no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido,

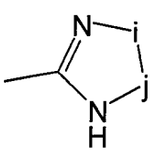
R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

W es alquileno C_{1-4},

A es fenileno opcionalmente sustituido, tiofen-di-ilo opcionalmente sustituido o piridin-di-ilo opcionalmente sustituido,

B es un grupo representado por la fórmula:



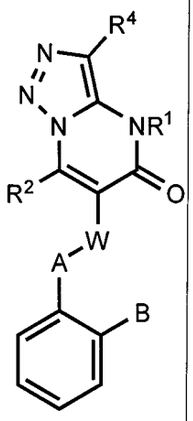
en donde i es -O- o -S-, j es $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ o $-S(O)_m-$ y m es un número entero de 0, 1 ó 2 (con preferencia, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo) o tetrazolilo y

R^4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente

sustituido o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido o una de sus sales.

[Compuesto C_2]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R1 es

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) hidroxi,

(3) alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado,

(4) carboxi opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(5) alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(6) cicloalquil C_{3-10}-carbonilo,

(7) aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(8) carbamoílo,

(9) un grupo cíclico de 3 a 14 miembros (con preferencia, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, oxetanilo, bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (a) un átomo de halógeno, (b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, (c) arilo C_{6-14}, (d) alcoxi C_{1-6} y (e) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(10) alcoxi C_{1-6}-imino,

[3] un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo,

tetrahidrofurilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo), adamantilo, oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) oxo,

(2) hidroxi,

(3) amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo C_{1-6} y

(b) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

(4) ciano,

(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) un átomo de halógeno,

(c) alcoxi C_{1-6} y

(d) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

(6) arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(7) aralquilo C_{7-16},

(8) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6},

(9) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) hidroxi,

(c) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, hidroxi, carbamoílo y ciano,

(d) alcoxi C_{1-6},

(e) ciano,

(f) alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(g) cicloalquil C_{3-10}-carbonilo,

(h) carbamoílo,

(i) alcoxi C_{1-6}-imino,

(j) alquil C_{1-6}-tio,

(k) alquil C_{1-6}-sulfonilo,

(l) alquil C_{1-6}-carboniloxi,

(m) cicloalquil C_{3-6}-oxi opcionalmente sustituido con hidroxi y

(n) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y oxo,

(10) alquenil C_{2-6}-oxi opcionalmente sustituido con hidroxi,

(11) cicloalquil C_{3-10}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) oxo,

(b) hidroxi y

(c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(12) aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(c) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(d) alcoxi C_{1-6},

(13) heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquilo C_{1-6},

(14) alquil C_{1-6}-carboniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquil C_{1-6}-carboniloxi,

(15) carboxi opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(16) alquil C_{1-6}-carbonilo,

(17) aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(18) heterociclil-carbonilo de 5 ó 6 miembros,

(19) carbamoílo,

(20) alquilideno C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi y

(21) imino (=NH) opcionalmente sustituido con

(a) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, o

(b) heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros, o

[4] un anillo aromático de 5 ó 6 miembros (con preferencia, fenilo, tienilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(3) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(4) alquil C_{1-6}-carbonilo,

R^2 es alquilo C_{1-6},

W es alquileno C_{1-4},

A es fenileno, tiofen-di-ilo o piridin-di-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

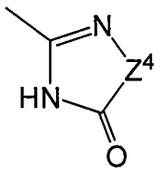
(1) un átomo de halógeno,

(2) nitro,

(3) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(4) alcoxi C_{1-6},

B es un grupo representado por la fórmula:

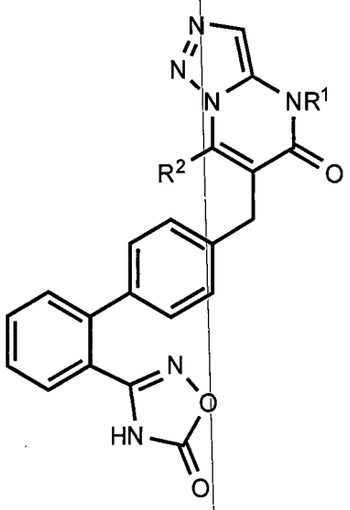


en donde Z^4 es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o tetrazolilo y

R^4 es (a) un átomo de hidrógeno, (b) un átomo de halógeno, (c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6} o (d) cicloalquilo C_{3-6} o una de sus sales.

[Compuesto C_3]

Un compuesto representado por la fórmula:



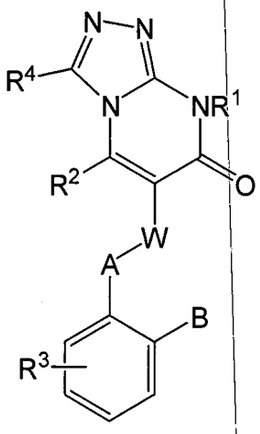
en donde

R1 es un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} (el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con hidroxi) y

R^2 es alquilo C_{1-6} o una de sus sales.

[Compuesto D1]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido,

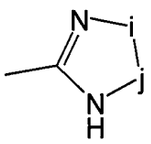
R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

W es alquileno C_{1-4},

A es fenileno opcionalmente sustituido, tiofen-di-ilo opcionalmente sustituido o piridin-di-ilo opcionalmente sustituido,

B es un grupo representado por la fórmula:

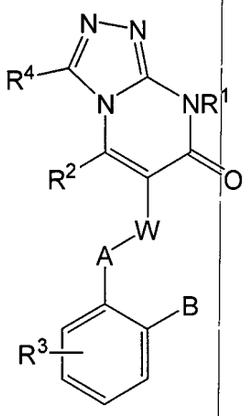


en donde i es -O- o -S-, j es -C(=O)-, -C(=S)- o -S(O)$_m$- y m es un número entero de 0, 1 ó 2 (con preferencia, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo) o tetrazolilo y

R^4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido o una de sus sales.

[Compuesto D2]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R1 es

[1] un átomo de hidrógeno,

[2] alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) hidroxi,

(3) alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado,

(4) carboxi opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(5) alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(6) cicloalquil C_{3-10}-carbonilo,

(7) aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(8) carbamoílo,

(9) un grupo cíclico de 3 a 14 miembros (con preferencia, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo,

oxetanilo, bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-2-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (a) un átomo de halógeno, (b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, (c) arilo C_{6-14}, (d) alcoxi C_{1-6} y (e) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(10) alcoxi C_{1-6}-imino,

[3] un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros (con preferencia ciclobutilo, ciclohexilo (el ciclohexilo puede formar, junto con el anillo formado por dos sustituyentes, un grupo espirocíclico (por ejemplo, 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)), ciclohexenilo, tetrahidrofurilo, piperidilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo), tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroindazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidroindazol-5-ilo), adamantilo, oxepanilo (por ejemplo, oxepan-4-ilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) oxo,

(2) hidroxi,

(3) amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo C_{1-6} y

(b) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

(4) ciano,

(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) un átomo de halógeno,

(c) alcoxi C_{1-6} y

(d) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

(6) arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(7) aralquilo C_{7-16},

(8) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6},

(9) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) hidroxi,

(c) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, hidroxi, carbamoílo y ciano,

(d) alcoxi C_{1-6},

(e) ciano,

(f) alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(g) cicloalquil C_{3-10}-carbonilo,

(h) carbamoílo,

(i) alcoxi C_{1-6}-imino,

(j) alquil C_{1-6}-tio,

(k) alquil C_{1-6}-sulfonilo,

(l) alquil C_{1-6}-carboniloxi,

(m) cicloalquil C_{3-6}-oxi opcionalmente sustituido con hidroxi y

(n) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y oxo,

(10) alquenil C_{2-6}-oxi opcionalmente sustituido con hidroxi,

(11) cicloalquil C_{3-10}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) oxo,

(b) hidroxi y

(c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(12) aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(c) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(d) alcoxi C_{1-6},

(13) heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquilo C_{1-6},

(14) alquil C_{1-6}-carboniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquil C_{1-6}-carboniloxi,

(15) carboxi opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(16) alquil C_{1-6}-carbonilo,

(17) aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6},

(18) heterociclil-carbonilo de 5 ó 6 miembros,

(19) carbamoílo,

(20) alquilideno C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxi y

(21) imino (=NH) opcionalmente sustituido con

(a) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi, o

(b) heterociclil-oxi de 5 ó 6 miembros, o

[4] un anillo aromático de 5 ó 6 miembros (con preferencia, fenilo, tienilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(1) un átomo de halógeno,

(2) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxi,

(3) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi y

(b) alquil C_{1-6}-carbonilo y

(4) alquil C_{1-6}-carbonilo,

R^2 es alquilo C_{1-6},

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

W es alquileno C_{1-4},

A es fenileno, tiofen-di-ilo o piridin-di-ilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 ó 2) sustituyentes seleccionados de

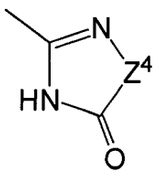
(1) un átomo de halógeno,

(2) nitro,

(3) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(4) alcoxi C_{1-6},

B es un grupo representado por la fórmula:

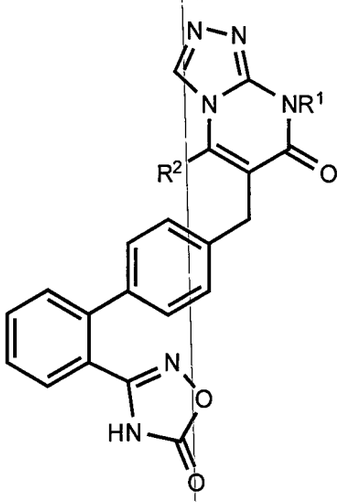


en donde Z^4 es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o tetrazolilo y

R^4 es (a) un átomo de hidrógeno, (b) un átomo de halógeno, (c) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6} o (d) cicloalquilo C_{3-6} o una de sus sales.

[Compuesto D3]

Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R1 es a anillo aromático de 5 ó 6 miembros (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} y

R^2 es alquilo C_{1-6} o una de sus sales.

[Compuesto E]

4-[trans-4-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona o una de sus sales,

6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona o una de sus sales, o

(+)-6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona y sal monopotásica de (1/1) hidrato de (+)-6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-

dimetilpropoxi)ciclohexil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona.

Los ejemplos de sal de un compuesto representado por la fórmula (I) incluyen una sal farmacológicamente aceptable, y similares. Los ejemplos correspondientes incluyen sales por adición con un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cinámico, ácido fumárico, ácido fosfónico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfámico, ácido sulfúrico, y similares; sales con un metal tal como sodio, potasio, magnesio, calcio, y similares; sales con una base orgánica tal como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, y similares, y similares.

Un profármaco de un compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales correspondientes (en adelante en ocasiones referido como compuesto (I)) significa un compuesto que es convertido en el compuesto (I) por una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, etc., en la condición fisiológica del cuerpo vivo, es decir, un compuesto que es convertido en el compuesto (I) por oxidación, reducción, hidrólisis, etc., de acuerdo con una enzima; y un compuesto que es convertido en el compuesto (I) por hidrólisis etc., debido a ácido gástrico, etc. Un profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto obtenido al someter un grupo amino del compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo amino del compuesto (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o ter-butilación, etc.); un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxi del compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxi del compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación,

propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación, etc.); un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo del compuesto (I) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo del compuesto (I) a una etilesterificación, fenilesterificación, carboximetilesterificación, dimetilaminometilesterificación, pivaloiloximetilesterificación, etoxicarboniloxietilesterificación, ftalidilesterificación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificación, ciclohexiloxicarboniletilesterificación o metilamidación, etc.), y similares. Cualquiera de estos compuestos se puede producir a partir del compuesto (I) por un método conocido *per se*.

Un profármaco del compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) en una condición fisiológica, tal como las descritas en IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol,7, Design of Molecules, p,163-198, 1990, Publicado por HIROKAWA SHOTEN.

Cuando el compuesto (I) tiene isómeros tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, isómeros de posición, isómeros de rotación, y similares, cualquier isómero y mezcla de isómeros están abarcados en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) has tiene un isómero óptico, un isómero óptico separado de un racemato también es abarcado en el compuesto (I). Estos isómeros se pueden obtener como productos independientes por un medio de síntesis o un medio de separación (por ejemplo, concentración, extracción por solvente, cromatografías de columna, recristalización, y similares) conocidos *per se*.

El compuesto (I) puede ser un cristal o una forma amorfa. Cuando el compuesto (I) es un cristal, tanto el cristal aislado como las mezclas de cristal están abarcados en el compuesto (I). Los cristales se pueden producir por cristalización de acuerdo con los métodos de cristalización conocidos *per se*.

El compuesto (I) puede ser un cocristal o una sal de cocristal farmacéuticamente aceptable. Aquí, el cocristal o una sal de cocristal significa una sustancia cristalina que

está constituida de dos o más tipos de sólidos específicos en los cuales cada uno tiene diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, y similares) a temperatura ambiente. El cocristal o la sal de cocristal pueden ser producidos al aplicar un método de cocristalización conocido per se.

El compuesto (I) puede ser un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) o un no solvato, ambos abarcados en el compuesto (I).

El compuesto (I) puede ser rotulado con un isótopo (por ejemplo, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I, y similares), y similares.

Los compuestos convertidos con deuterio en los cuales ^{1}H ha sido convertido en $^{2}H(D)$ también están abarcados en el compuesto (I).

Dado que el compuesto (I) o uno de sus profármacos correspondientes (en adelante en ocasiones abreviado como el compuesto de la presente invención) tiene fuerte actividad antagonista de angiotensina II (particularmente actividad antagonista de receptor AT1), es útil como agente para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad en un mamífero (por ejemplo, humano, mono, gato, cerdo, caballo, bovino, ratón, rata, cobayo, perro, conejo, etc.), que se desarrolla (o una enfermedad cuyo inicio es promovido) por coartación o crecimiento del vaso sanguíneo o un trastorno orgánico expresado a través de un receptor de angiotensina II, por la presencia de angiotensina II o por un factor inducido por la presencia de angiotensina II.

Los ejemplos de dicha enfermedad incluyen hipertensión, anomalías del ritmo circadiano de la presión arterial (por ejemplo, hipertensión a la mañana temprano, hipertensión nocturna, etc.), enfermedades cardiacas (por ejemplo, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia cardiaca crónica que incluye insuficiencia cardiaca, deterioro de la vasodilatación, miopatía cardiaca, angina pectoris, miocarditis, fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, infarto de miocardio, etc.), trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, trastorno cerebrovascular asintomático, isquemia cerebral transitoria, apoplejía cerebral, demencia cerebrovascular, encefalopatía

hipertensiva, infarto cerebral, etc.), edema cerebral, trastorno circulatorio cerebral, recurrencias y secuelas de trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, síntoma neurótico, síntoma psíquico, síntomas subjetivos, trastornos de las actividades de la vida diaria, etc.), trastorno isquémico de la circulación periférica, isquemia de miocardio, insuficiencia venosa, progresión de insuficiencia cardiaca después de infarto de miocardio, enfermedades renales (por ejemplo, nefritis, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, insuficiencia renal, vasculopatía trombótica, complicación de diálisis, disfunción orgánica que incluye nefropatía por daño por radiación, etc.), arteriosclerosis que incluye aterosclerosis (por ejemplo, aneurisma, esclerosis coronaria, arteriosclerosis cerebral, esclerosis arterial periférica, etc.), hipertrofia vascular, hipertrofia vascular u obliteración y trastornos orgánicos después de una intervención (por ejemplo, angioplastia coronaria transluminal percutánea, colocación de catéter intravenoso, angioscopia coronaria, ultrasonido intravascular, trombolisis intracoronaria, etc.), reobliteración vascular y reestenosis después de bypass, policitemia, hipertensión, trastorno orgánico e hipertrofia vascular después de trasplante, rechazo de trasplante, enfermedades oculares (por ejemplo, glaucoma, hipertensión ocular, etc.), trombosis, trastorno de órganos múltiples, disfunción endotelial, tinnitus hipertensivo, otras enfermedades cardiovascular (por ejemplo, trombosis de venas profundas, trastorno circulatorio obstructivo periférico, arteriosclerosis obliterans, tromboangeítis obliterans, trastorno circulatorio cerebral isquémico, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Buerger, etc.), trastornos metabólicos y/o de la nutrición (por ejemplo, obesidad, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hiperuricacidemia, hipercalemia, hipernatremia, etc.), enfermedades de degeneración nerviosa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía por sida, etc.), trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, trastornos tales como hemorragia cerebral, infarto cerebral, etc. y sus secuelas y complicaciones, lesiones cefálicas,

lesión espinal, edema cerebral, disfunción sensorial, trastorno funcional sensorial, trastorno del sistema nervioso autónomo, disfunción del sistema nervioso autónomo, esclerosis múltiple, etc.), demencia (cerebrovascular, senil, etc.), defectos de la memoria, trastorno de la conciencia, amnesia, síntoma de ansiedad, síntoma catatónico, estado mental de molestias, psicopatías (por ejemplo, depresión, epilepsia, alcoholismo, etc.), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis tales como artritis reumatoide, osteoartritis, mielitis reumatoide, periostitis, etc.; inflamación después de operación y lesión; remisión de tumefacción; faringitis; cistitis; neumonía; dermatitis atópica; enfermedades inflamatorias intestinales tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, etc.; meningitis; enfermedad inflamatoria ocular; sarcoidosis pulmonar tal como neumonía, silicosis pulmonar, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, etc.), enfermedades alérgicas (por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia gastrointestinal, anafilaxia por polinosis, etc.), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, newumonía por *Pneumocistis carinii*, enfermedades de colágeno (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, poliarteritis, etc.), enfermedades hepáticas (por ejemplo, enfermedad de hígado graso no alcohólica o esteatohepatitis, hepatitis que incluye hepatitis crónica, cirrosis hepática, etc.), hipertensión portal, trastornos del aparato digestivo (por ejemplo, gastritis, úlcera gástrica, cáncer gástrico, trastorno gástrico después de operación, dispepsia, úlcera esofágica, pancreatitis, pólipo de colon, colelitiasis, enfermedad hemorroidal, ruptura de várices de esófago y de estómago, etc.), enfermedades de la sangre y/o mielopoyéticas (por ejemplo, eritrocitosis, púrpura vascular, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de coagulación intravascular diseminada, mielopatía múltiple, etc.), enfermedades óseas (por ejemplo, fractura, refractura, osteoporosis, osteomalacia, enfermedad de pager ósea, mielitis esclerosante, artritis reumatoide, osteoartritis de la rodilla y disfunción del tejido articular, y similares causados por enfermedades similares a estas, etc.), tumores

sólidos, tumores (por ejemplo, melanoma maligno, linfoma maligno, cáncer de órganos digestivos (por ejemplo, estómago, intestino, etc.) etc.), cáncer y caquexia después de cáncer, cáncer metastático, endocrinopatía (por ejemplo, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, feocromocitoma, aldosteronismo primario, etc.), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedades de vías urinarias y/o genitales masculinos (por ejemplo, cistitis, hipertrofia prostática, cáncer de próstata, enfermedades de transmisión sexual, etc.), trastornos femeninos (por ejemplo, trastorno climatéricos, gestosis, endometriosis, histeromioma, enfermedad ovárica, enfermedad de mama, enfermedades de transmisión sexual, etc.), enfermedad relacionada con el ambiente y factores ocupacionales (por ejemplo, peligro de radiación, peligro por rayos ultravioletas, infrarrojos o láser, enfermedad de altura, etc.), síndrome de apnea del sueño, enfermedades respiratorias (por ejemplo, síndrome de resfrío, neumonía, asma, hipertensión pulmonar, trombosis pulmonar y embolismo pulmonar, etc.), enfermedades infecciosas (por ejemplo, enfermedades infecciosas virales por citomegalovirus, virus de gripe, herpes virus, etc., rickettsiosis, enfermedades infecciosas bacterianas, etc.), toxemias (por ejemplo, sepsis, shock séptico, shock por endotoxinas, sepsis por gramnegativos, síndrome de shock tóxico, etc.), enfermedades otorinolaringológicas (por ejemplo, síndrome de Meniere, tinnitus, disgeusia, vértigo, desequilibrio, disfagia, etc.), enfermedades cutáneas (por ejemplo, queloide, hemangioma, psoriasis, etc.), hipotensión intradialítica, miastenia grave, enfermedades sistémicas tales como síndrome de fatiga crónica , y similares.

Dado que el compuesto de la presente invención puede mantener una actividad hipotensiva constante con independencia de si es de día o de noche, se puede reducir la dosis y la frecuencia en comparación con la administración de un compuesto distinto del compuesto de la presente invención, al igual que se puede suprimir la elevación de presión arterial particularmente problemática en pacientes con hipertensión antes y después de despertarse en forma más efectiva.

Además, dado que el compuesto de la presente invención suprime la actividad de angiotensina II en forma sostenida durante un periodo prolongado, mejora o suprime la progresión de un trastorno o anomalía de la función biológica y la actividad fisiológica, lo cual causa diversas enfermedades asociadas con enfermedades del adulto, del envejecimiento, y similares y en forma primaria y secundaria puede prevenir o suprimir la progresión de una enfermedad o patología causada por ello. Los ejemplos de trastornos o anomalía de la función biológica y la actividad fisiológica incluyen un trastorno o anomalía en la circulación cerebral o la autorregulación de la circulación renal, trastornos circulatorios (por ejemplo, periférica, cerebral, microcirculatoria, etc.), trastorno de la barrera hematoencefálica, sensibilidad al cloruro de sodio, anomalías de la coagulación o el sistema fibrinolítico, anomalía en las propiedades de la sangre o de los componentes celulares de la sangre (por ejemplo, aumento de la agregación plaquetaria, anomalías de la deformabilidad de los eritrocitos sanguíneos, mejoramiento de la adhesividad de los leucocitos, incremento de la viscosidad de la sangre, etc.), producción y promoción de la actividad de los factores de crecimiento o citoquinas (por ejemplo, PDGF, VEGF, FGF, interleuquina, TNF-α, MCP-1 etc.), producción y promoción de la infiltración de las células del sistema inflamatorio, promoción de la producción de radicales libres, promoción del depósito de grasa, disfunción endotelial, trastornos de células y órganos, edema, alteraciones de la morfología de las células del músculo liso, y similares (alteración de la morfología a la forma proliferativa, etc.), producción y promoción de la función de la sustancia vasoactiva de los vasos sanguíneos o sustancia inducida por trombos (por ejemplo, catecolamina, endotelina, tromboxano A_2, etc.), coartación anormal de los vasos sanguíneos, y similares, metabolismo anormal (por ejemplo, anomalías de los lípidos del suero, anomalías de la glucosa sanguínea, etc.), crecimiento anormal de las células, y similares, angiogénesis (incluso vasculogénesis anormal en la formación anormal de la red capilar de la adventicia focal en aterosclerosis), y similares. Particularmente, el compuesto de la presente

invención se puede usar como agente primario o secundario para la profilaxis o el tratamiento de trastornos de órganos asociados con diversas enfermedades (por ejemplo, trastorno cardiovascular, trastorno cerebrovascular y trastornos de órganos asociados con ellos, trastorno de órganos asociados con enfermedades circulatorias, trastorno de órganos asociados con diabetes, trastorno de órganos después de una intervención, etc.). Especialmente, dado que el compuesto de la presente invención tiene actividad supresora de la proteinuria, se puede usar como protector renal. En consecuencia, el compuesto de la presente invención se puede usar ventajosamente incluso cuando los pacientes con resistencia a insulina, deterioro de la tolerancia a glucosa, diabetes, hiperinsulinemia u obesidad han desarrollado concomitantemente la antes mencionada enfermedad o patología y puede impedir el inicio de hipertensión o diabetes en dichos pacientes.

El compuesto de la presente invención se puede usar como sensibilizador de insulina, agente para mejorar la sensibilidad a insulina, regulador de la función de receptor de retinoide, ligando de receptor activado por proliferador de peroxisoma, ligando de receptor X de retinoide, y similares. Tal como se usa en la presente, el regulador de función significa agonista y antagonista.

El compuesto de la presente invención tiene actividad hipoglucémica, actividad hipolipidémica, actividad mejoradora de la resistencia a insulina, actividad sensibilizante a insulina y actividad agonista de receptor activado por proliferador de peroxisoma (en adelante en ocasiones abreviado como PPAR) γ (N.° de acceso a GenBank L40904). Tal como se usa en la presente, PPARγ puede formar un receptor heterodimérico con receptor de retinoide X (en adelante en ocasiones abreviado como RXR) α (N.° de acceso a GenBank X52773), RXRβ (N.° de acceso a GenBank M84820) o RXRγ (N.°. de acceso a GenBank U38480). El compuesto de la presente invención tiene actividad agonista selectiva sobre PPARγ.

El compuesto de la presente invención normaliza el mecanismo de transducción intracelular de señal de insulina,

lo cual principalmente causa resistencia a insulina, por lo que reduce la resistencia a insulina y mejora la actividad de la insulina y tiene actividad de mejoramiento de la tolerancia a la glucosa. En consecuencia, el compuesto de la presente invención se puede usar para mamíferos (por ejemplo, humano, mono, gato, cerdo, caballo, bovino, ratón, rata, cobayo, perro, conejo, etc.) como agente mejorador o un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades en las cuales interviene la resistencia a insulina.

El compuesto de la presente invención se puede usar, por ejemplo, como agente para la profilaxis o el tratamiento de diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, diabetes obesa); un agente para la profilaxis o tratamiento de hiperlipemia o hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoHDL-emia, hiperlipemia posprandial); un agente para mejorar la resistencia a insulina; un sensibilizador de insulina; un agente para la profilaxis o tratamiento de deterioro de la tolerancia a la glucosa (IGT); o un agente para prevenir la progresión de la hipertensión, deterioro de la tolerancia a la glucosa o obesidad a diabetes. Además, el compuesto de la presente invención se puede usar, por ejemplo, como agente para la profilaxis o el tratamiento de hiperinsulinemia o hipertensión asociada con resistencia a insulina, hipertensión asociada con deterioro de la tolerancia a la glucosa, hipertensión asociada con diabetes (por ejemplo, diabetes tipo II, etc.), hipertensión asociada con hiperinsulinemia, hipertensión asociada con obesidad, resistencia a insulina que ocurre en asociación con hipertensión, deterioro de la tolerancia a la glucosa que ocurre en asociación con hipertensión, diabetes que ocurre en asociación con hipertensión, hiperinsulinemia que ocurre en asociación con hipertensión o obesidad que ocurre en asociación con hipertensión. Además, el compuesto de la presente invención también se puede usar para el tratamiento de pacientes con presión arterial normal alta que desarrollaron diabetes.

El compuesto de la presente invención también se puede usar como un agente para la profilaxis o tratamiento, por ejemplo, de complicaciones diabéticas [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, infecciones (por ejemplo, infección respiratoria, infección de vías urinarias, infección gastrointestinal, infecciones de tejidos blandos dérmicos, infección de miembros inferiores), gangrena diabética, xerostomía hipoacúsica, hipoacusia, trastorno cerebrovascular, trastorno de la circulación sanguínea periférica], obesidad y complicaciones de la obesidad, síndrome de apnea del sueño, osteoporosis, caquexia (por ejemplo, caquexia carcinomatosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa o caquexia inducida por síndrome de inmunodeficiencia adquirida), hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico, enfermedades renales (por ejemplo, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, síndrome de nefrosis, nefroesclerosis hipertensiva, trastorno renal de estadio terminal), distrofia muscular, infarto de miocardio, angina pectoris, insuficiencia cardiaca, trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral), síndrome de resistencia a insulina, síndrome X, síndrome metabólico (patología que tiene 3 o más seleccionados de hipertriglicerid(TG)emia, bajo HDL-colesteremia (HDL-C), hipertensión, obesidad de abdomen y deterioro de la tolerancia a la glucosa), hiperinsulinemia, trastorno de percepción en hiperinsulinemia, tumor (por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel), síndrome de intestino irritable, diarrea aguda o crónica, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, arteriosclerosis (por ejemplo, aterosclerosis, etc.), artritis reumatoide, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, hiperuricemia, inflamación posquirúrgica o postraumática, tumefacción, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (incluso esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, pancreatitis, colitis inflamatoria, colitis ulcerativa), síndrome de obesidad visceral, y similares.

El compuesto de la presente invención se puede usar para el mejoramiento de síntomas tales como dolor abdominal, náuseas, vómitos, molestias epigástricas, y similares asociados con úlcera péptica, gastritis aguda o crónica, discinesia biliar, colecistitis o similares.

El compuesto de la presente invención también se puede usar como un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades inflamatorias que incluyen TNF-α. Aquí, la enfermedad inflamatoria que incluye TNF-α es una enfermedad inflamatoria desarrollada por la presencia de TNF-α y tratada por un efecto supresor de TNF-α. Los ejemplos de la enfermedad inflamatoria incluyen complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía, nefropatía, neuropatía, macroangiopatía), miocarditis, cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca, enfermedades cardiacas isquémicas, artritis reumatoide, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación posquirúrgica o postraumática, tumefacción, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis, neumonía, lesión de la mucosa gástrica (incluso lesión de la mucosa gástrica causada por aspirina), y similares.

El compuesto de la presente invención tiene actividad supresora de la apoptosis y es también usado como agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades que incluyen promoción de la apoptosis. Aquí, los ejemplos de la enfermedad que incluyen promoción de la apoptosis incluyen enfermedades por virus (por ejemplo, sida, hepatitis fulminante), enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad Parkinson enfermedad, esclerosis lateral amiotrófica, pigmentosa, degeneración cerebelar), mielodisplasia (por ejemplo, anemia aplásica), enfermedades isquémicas (por ejemplo, infarto de miocardio, apoplejía cerebral), enfermedades hepáticas (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis alcohólica, hepatitis B, hepatitis C), enfermedades articulares (por ejemplo, osteoartritis), aterosclerosis, y similares.

El compuesto de la presente invención se puede usar para reducir la grasa visceral, inhibir la acumulación de grasa visceral, reducir el glucometabolismo, reducir el metabolismo lipídico, reducir la resistencia a insulina, inhibir la

producción de LDL oxidado, reducir el metabolismo de lipoproteínas, reducir el metabolismo de las arterias coronarias, prevenir o tratar complicaciones cardiovasculares, prevenir o tratar complicaciones de la insuficiencia cardiaca, reducir el remanente sanguíneo, prevenir o tratar la anovulación, prevenir o tratar hirsutismo, prevenir o tratar hiperandrogenismo, y similares.

El compuesto de la presente invención también es usado para la prevención secundaria de diversas enfermedades antes mencionadas (por ejemplo, eventos cardiovasculares tales como infarto de miocardio, etc.) y la supresión de progresión correspondiente.

Para los criterios de diagnóstico de diabetes, la Sociedad de Diabetes de Jalón informó los criterios de diagnóstico Japón en 1999.

De acuerdo con este informe, la diabetes es una condición que presenta cualquiera de un nivel de glucosa sanguínea en ayunas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) no inferior a 126 mg/dl, un nivel de prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral (75 g OGTT) a las 2 h (concentración de glucosa en plasma intravenoso) no inferior a 200 mg/dl y un nivel de glucosa sanguínea no en ayunas(concentración de glucosa en plasma intravenoso) no inferior a 200 mg/dl. Una condición que no se incluye en la diabetes antes mencionada y diferente de "una condición que presenta un nivel de glucosa sanguínea en ayunas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) inferior a 110 mg/dl o una prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral (75 g OGTT) con nivel a 2 h (concentración de glucosa en plasma intravenoso) inferior a 140 mg/dl" (tipo normal) se denomina "tipo borderline".

Además, la ADA (American Diabetes Association) informó criterios de diagnóstico de diabetes en 1997 y OMS en 1998.

De acuerdo con estos informes, la diabetes es una condición que presenta un nivel de glucosa sanguínea en ayunas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) no inferior a 126 mg/dl y una prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral en nivel a 2 h (concentración de glucosa en plasma intravenoso) no inferior a 200 mg/dl.

De acuerdo con los informes antes mencionados, el deterioro de la tolerancia a la glucosa es una condición que presenta un nivel de glucosa sanguínea en ayunas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) inferior a 126 mg/dl y una prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral con nivel a 2 h (concentración de glucosa en plasma intravenoso) no inferior a 140 mg/dl e inferior a 200 mg/dl. De acuerdo con el informe de la ADA, una condición que presenta a nivel de glucosa sanguínea en ayunas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) no inferior a 110 mg/dl e inferior a 126 mg/dl se denomina IFG (deterioro de glucosa en ayunas). De acuerdo con el informe de OMS, entre los IFG (deterioro de glucosa en ayunas), una condición que presenta una prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral con nivel a 2 h (concentración de glucosa en plasma intravenoso) inferior a 140 mg/dl se denomina IFG (deterioro de glucemia en ayunas).

El compuesto de la presente invención también se puede usar como agente para mejorar o para la profilaxis o el tratamiento de diabetes, de tipo borderline, deterioro de la tolerancia a la glucosa, IFG (deterioro de glucosa en ayunas) y IFG (deterioro de glucemia en ayunas), según se determina de acuerdo con los criterios de diagnóstico antes mencionados o además, como agente para tratar la hipertensión de pacientes hipertensos que tienen no menos que los criterios de diagnóstico antes mencionados (por ejemplo, nivel de azúcar en sangre en ayunas de 126 mg/dl). Además, el compuesto de la presente invención puede prevenir la progresión del tipo borderline, deterioro de la tolerancia a la glucosa, IFG (deterioro de glucosa en ayunas) o IFG (deterioro de glucemia en ayunas) a diabetes.

El compuesto de la presente invención es efectivo como agente para la supresión o el mejoramiento de la hipofunción cardiaca, la progresión del remodelado cardiaco y el agravamiento de condiciones o un agente para la supresión de la disminución de la tasa de supervivencia de los pacientes cardiacos (por ejemplo, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia cardiaca crónica que incluye insuficiencia cardiaca congestiva, deterioro de la

vasodilatación, cardiomiopatía, angina pectoris, miocarditis, fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, infarto de miocardio, y similares) con diabetes. Además, es efectivo para la prevención del inicio de enfermedades cardiacas (por ejemplo, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia cardiaca crónica que incluye insuficiencia cardiaca congestiva, deterioro de la vasodilatación, cardiomiopatía, angina pectoris, miocarditis, fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, infarto de miocardio, y similares) y trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, trastorno cerebrovascular asintomático, ataque isquémico cerebral transitorio, apoplejía cerebral, demencia cerebrovascular, encefalopatía hipertensiva, infarto cerebral, y similares) en pacientes diabéticos.

Dado que el compuesto de la presente invención tiene actividad para inhibir en aumento de peso corporal, se puede usar como inhibidor del aumento de peso corporal en mamíferos. Los mamíferos objeto pueden ser cualquier mamífero en el cual se desea evitar el aumento de peso corporal. Los mamíferos pueden estar en situación de riesgo de aumento de peso corporal genéticamente o pueden padecer enfermedades relacionadas con el estilo de vida tal como diabetes, hipertensión y/o hiperlipidemia, etc. El aumento de peso corporal puede ser causado por alimentación excesiva o dieta sin equilibrio de nutrientes o puede derivar de un agente de combinación, por ejemplo, agentes para aumentar la sensibilidad a insulina que tienen actividad agonista de PPARγ tales como troglitazona, rosiglitazona, englitazona, ciglitazona, pioglitazona, etc., y similares. Además, el aumento de peso corporal puede ser preliminar a la obesidad o puede ser aumento de peso corporal en pacientes con obesidad. Aquí, la obesidad se define como el BMI (índice de masa corporal; peso corporal (kg)/[altura (m)]^2) que es al menos de veinticinco para los japoneses (criterio de la Sociedad japonesa para el estudio de la obesidad) o de al menos treinta para occidentales (criterio de la OMS).

El compuesto de la presente invención es útil como agente para la profilaxis o tratamiento de síndrome metabólico. Dado que los pacientes con síndrome metabólico

tienen extremadamente elevada incidencia de enfermedades cardiovasculares en comparación con pacientes con enfermedades simples relacionadas con el estilo de vida, la profilaxis o el tratamiento de síndrome metabólico es muy importante para prevenir las enfermedades cardiovasculares.

Los criterios de diagnóstico de síndrome metabólico fueron anunciados por la OMS en 1999 y por NCEP en 2001. De acuerdo con el criterio de la OMS, los pacientes con al menos dos de obesidad abdominal, dislipidemia (elevado TG o bajo HDL) e hipertensión, además de hiperinsulinemia o deterioro de la tolerancia a la glucosa tienen diagnóstico de síndrome metabólico (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Ginebra, 1999). De acuerdo con el criterio del Panel III de tratamiento de adultos del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol, que es un indicador del manejo de enfermedades cardiacas isquémicas en los Estados Unidos, los pacientes con al menos tres de obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, hipo-HDL-colesterolemia, hipertensión y deterioro de la tolerancia a la glucosa tienen diagnóstico de síndrome metabólico (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001).

El compuesto de la presente invención se puede usar para tratar pacientes con hipertensión con síndrome metabólico.

Dado que el compuesto de la presente invención tiene actividad antiinflamatoria, se puede usar como agente antiinflamatorio para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias. Los ejemplos de las enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades inflamatorias debidas a diversas enfermedades tales como artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, mielitis reumatoide, artritis gotosa, sinovitis), asma, enfermedades alérgicas, arteriosclerosis incluso aterosclerosis (aneurisma,

esclerosis coronaria, esclerosis arterial cerebral, esclerosis arterial periférica, etc.), enfermedades del tracto digestivo tales como enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa), complicaciones diabéticas (neuropatía diabética, trastorno vascular diabético), dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias viscerales (nefritis, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica, etc.), anemia hemolítica autoinmune, psoriasis, enfermedades degenerativas nerviosas (por ejemplo enfermedad de Alzheimer, enfermedades de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía por sida), trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo trastornos cerebrovasculares tales como hemorragia cerebral, infarto cerebral, etc., traumatismo cefálico, daño espinal, edema cerebral, esclerosis múltiple, etc.), meningitis, angina pectoris, infarto cardiaco, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia vascular u oclusión y trastorno orgánico después de intervención (angioplastia coronaria transluminal percutánea, colocación de catéter intravenoso, angioscopia coronaria, ultrasonido intravascular, trombólisis intracoronaria, etc.), reoclusión o reestenosis vascular después de operación de bypass, trastorno funcional endotelial, otras enfermedades circulatorias (claudicación intermitente, trastorno circulatorio obstructivo periférico, arteriosclerosis obliterans, tromboangeíitis obliterans, trastorno circulatorio cerebral isquémico, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Buerger, etc.), enfermedad inflamatoria ocular, enfermedades pulmonares inflamatorias (por ejemplo neumonía crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar), endometritis, toxemia (por ejemplo sepsis, shock séptico, shock por endotoxina, sepsis por gramnegativos, síndrome de shock por toxina), caquexia (por ejemplo caquexia debida a infección, caquexia carcinomatosa, caquexia debida a síndrome de inmunodeficiencia adquirida), cáncer, enfermedad de Addison, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, infección por virus (por ejemplo infección por virus tales como citomegalovirus, virus

de gripe, herpes virus, etc.), coagulación intravascular diseminada, y similares.

Además, dado que el compuesto de la presente invención tiene actividad analgésica, también se puede usar como agente analgésico para prevenir o tratar el dolor. Los ejemplos de enfermedad por dolor incluyen dolor agudo debido a inflamación, dolores asociados con inflamación crónica, dolor asociado con inflamación aguda, dolor después de operación (dolor por incisión, dolor profundo, dolor orgánico, dolor crónico después de operación, etc.), dolores musculares (dolor muscular asociado con enfermedad por dolor crónico, rigidez de hombro, etc.), artralgia, dolor de muelas, gnaticartralgia, cefaleas (migraña, cefalea por estrés, cefalea catatónica, cefalea asociada con fiebre, cefalea asociada a hipertensión), dolores orgánicos (dolor cardiaco, dolor por angina, dolor abdominal, dolor renal, dolor ureteral, dolor vesical), dolores en áreas obstétricas (mittelschmerz, dolor por dismenorrea, dolor de parto), neuralgia (hernia de disco, dolor de raíz nerviosa, neuralgia después de herpes zoster, neuralgia del trigémino), dolor carcinomatoso, atrofia de reflejo simpático, síndrome complejo de dolor local, y similares. El compuesto de la presente invención es efectivo para aliviar en forma directa y rápida diversos dolores tales como dolor nervioso, dolor carcinomatoso, dolor inflamatorio, etc. y exhibe el efecto analgésico particularmente excelente para los pacientes y las patologías (por ejemplo, hipertensión, diabetes, etc. y sus complicaciones, etc.) en los cuales se reduce el umbral del sentimiento de dolor.

El compuesto de la presente invención es particularmente útil como agente analgésico para el dolor asociado con inflamación crónico o dolor asociado con hipertensión o como agente para prevenir o tratar enfermedad inflamatoria o dolor debido a (1) arteriosclerosis incluso aterosclerosis, (2) hipertrofia vascular, oclusión o trastorno orgánico después de intervención, (3) reoclusión, reestenosis o trastorno de la función endotelial después de operación de bypass, (4) claudicación intermitente, (5) trastorno circulatorio obstructivo periférico o (6) arteriosclerosis obliterans.

El contenido del compuesto de la presente invención en un medicamento es generalmente de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 99,9 % en peso, con preferencia aproximadamente 0,1 - aproximadamente 50 % en peso, respecto de la preparación total.

La dosis del compuesto de la presente invención se determina en consideración de la edad, el peso corporal, la condición general de salud, el sexo, la dieta, el momento de administración, el método de administración, el índice de depuración, la combinación de agentes, el nivel de enfermedad para el cual el paciente está en tratamiento y otros factores.

Si bien la dosis varía según la enfermedad objetivo, los síntomas, el sujeto de administración, el método de administración, y similares, para la administración oral como agente terapéutico para la hipertensión esencial del adulto, por ejemplo, generalmente de aproximadamente 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal, con preferencia 0,05 - 30 mg/kg de peso corporal, con más preferencia 0,5 - 10 mg/kg de peso corporal, como una dosis, la cual con preferencia se administra una a 3 veces por día.

Además, dado que el compuesto de la presente invención muestra baja toxicidad y superior seguridad, se puede administrar por un periodo prolongado.

Como medicamento de la presente invención, el compuesto de la presente invención se puede administrar por vía oral o por vía parenteral como tal o después de mezclar con un portador farmacológicamente aceptable.

Como el medicamento de la presente invención que comprende el compuesto (I), el compuesto de la presente invención se puede administrar con seguridad solo o mezclado con un portador farmacológicamente aceptable de acuerdo con un método conocido per se como método de producción de una preparación farmacéutica (por ejemplo, el método descrito en Japanese Pharmacopoeia, etc.) y administrado, por ejemplo, como comprimido (incluso comprimido recubierto de azúcar, comprimido recubierto de película, comprimido sublingual, comprimido desintegrado por vía oral, comprimido bucal, y similares), píldora, polvo, gránulo, cápsula (incluso cápsula

blanda, microcápsula), pastilla, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, preparación de liberación controlada (por ejemplo, preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida, microcápsula de liberación sostenida), aerosol, film (por ejemplo, film desintegrado por vía oral, película de parche de membrana mucosa), inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparación de tipo absorción transdérmica, ungüento, loción, preparación adhesiva, supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), pellet, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante), gota ocular, etc., por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, administraciones intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, rectal, vaginal, intraperitoneal e intratumoral, administración a la vecindad del tumor, etc. y administración directa a la lesión).

Cuando el compuesto de la presente invención se produce en la forma de dosificación antes mencionada, se puede producir por agregado según necesidad de una cantidad apropiada de excipiente, aglutinante, desintegrante, lubricante, agente edulcorante, agente tensioactivo, agente de suspensión, emulsionante, y similares, los cuales generalmente se usan en el campo farmacéutico, durante la producción de la forma de dosificación.

Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención se produce como comprimido, se puede producir al agregar excipiente, aglutinante, desintegrante, lubricante, y similares, cuando se produce como píldora o gránulo, se puede producir por agregado de excipiente, aglutinante, desintegrante, y similares. Cuando el compuesto de la presente invención se produce como polvo o cápsula, se puede producir por agregado de excipiente, y similares, cuando se produce como jarabe, se puede producir por agregado de agente edulcorante, y similares y cuando se produce como emulsión o suspensión, se puede producir por agregado de agente de suspensión, agente tensioactivo, emulsionante, y similares.

Los ejemplos de excipiente incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa cristalina, glicorriza en polvo, manitol, carbonato de sodio e hidrógeno, fosfato de calcio, sulfato de calcio, y similares.

Los ejemplos de aglutinante incluyen 5 - 10 % en peso de pasta líquida de almidón, 10 - 20 % en peso de solución de goma arábiga o solución gelatina, 1 - 5 % en peso de solución de tragacanto, solución de carboximetilcelulosa, solución de alginato de sodio, glicerina, y similares.

Los ejemplos de desintegrante incluyen almidón, carbonato de calcio, y similares.

Los ejemplos de lubricante incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, talco purificado, y similares.

Los ejemplos de edulcorante incluyen glucosa, fructosa, azúcar invertida, sorbitol, xilitol, glicerina, jarabe simple, y similares.

Los ejemplos de agente tensioactivo incluyen laurilsulfato de sodio, polisorbato 80, éster de ácido monograso de sorbitano, estearato de polioxilo 40, y similares.

Los ejemplos de agente de suspensión incluyen goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, bentonita, y similares.

Los ejemplos de emulsionante incluyen goma arábiga, tragacanto, gelatina, polisorbato 80, y similares.

Además, cuando el compuesto de la presente invención se produce en la forma de dosificación antes mencionada, se puede adicionar según necesidad una cantidad adecuada de un colorante, un conservante, un aromático, un corrector, un estabilizante, un agente espesante, y similares generalmente usados en el campo de la preparación.

Cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía parenteral, generalmente se administra en la forma de una formulación líquida (por ejemplo, inyección). Si bien la dosis varía según el sujeto de administración, el órgano objetivo, el síntoma, el método de administración, y similares, por ejemplo, es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg, con preferencia aproximadamente 0,01

a aproximadamente 50 mg, con más preferencia aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg, en la forma de una inyección, respecto de 1 kg de peso corporal, lo cual con preferencia se da por inyección intravenosa. Como inyección, se mencionan inyección intravenosa al igual que inyección subcutánea, inyección intracutánea, inyección intramuscular, instilación, y similares y como preparación de liberación sostenida, se mencionan agente de iontoforesis transdérmica, y similares. Dichas inyecciones se preparan por métodos conocido per se, es decir, al disolver, suspender o emulsionar el compuesto (I) en una solución acuosa estéril o líquido oleoso. Como solución acuosa para inyección se pueden mencionar solución fisiológica, soluciones isotónicas que comprenden glucosa u otros agentes auxiliares (por ejemplo, D-sorbitol, D-manitol, cloruro de sodio, y similares), y similares y se pueden usar en combinación con agentes solubilizantes adecuados, tales como alcoholes (por ejemplo, etanol), polialcoholes (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), agentes tensioactivos no iónicos (por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50), y similares. Como líquido oleoso, se puede mencionar aceite de sésamo, aceite de poroto de soja, y similares, los cuales se pueden usar en combinación con agentes solubilizantes tales como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, y similares. Además, se pueden mezclar buffer (por ejemplo, buffer fosfato, buffer de acetato de sodio), agentes suavizantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, clorhidrato de procaína, y similares), estabilizantes (por ejemplo, albúmina sérica humana, polietilenglicol, y similares), conservantes (por ejemplo, alcohol bencílico, fenol, y similares), y similares. Una inyección preparada generalmente se llena en una ampolla.

El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con medicamentos tales como un agente terapéutico para diabetes, un agente terapéutico para complicaciones diabéticas, un agente antihiperlipidemia, un agente antiarteriosclerosante, un agente antihipertensivo, un agente antiobesidad, un diurético, un agente antigotoso, un agente antitrombótico, un agente antiinflamatorio, un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente

terapéutico para osteoporosis, un agente antidemencia, un agente reductor de disfunción eréctil, un agente terapéutico para incontinencia urinaria/frecuencia urinaria, un agente terapéutico para disurea, y similares (en adelante abreviado como agente concomitante). Estos agentes concomitantes pueden ser compuestos de bajo peso molecular, proteínas de alto peso molecular, polipéptidos, anticuerpos, vacunas, y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para diabetes incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídos de páncreas de bovinos y cerdos; preparaciones de insulina humana sintetizadas genéticamente por *Escherichia coli*, levaduras; insulina zinc; insulina protamina zinc; fragmentos o derivados de insulina (por ejemplo, INS-1), preparación oral de insulina), sensibilizadores de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una de sus sales correspondientes (con preferencia clorhidrato), rosiglitazona o una de sus sales correspondientes (con preferencia maleato), Netoglitazona (MCC-555), Rivoglitazona (CS-011), FK-614, un compuesto descrito en el documento WO01/38325, Tesaglitazar (AZ-242), Ragaglitazar (NN-622), Muraglitazar (BMS-298585), Edaglitazona (BM-13-1258), Metaglidasen (MBX-102), Naveglitazar (LY-519818), MX-6054, LY-510929, AMG131 (T-131) o una de sus sales correspondientes, THR-0921), inhibidores de α-glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina o una de sus sales correspondientes (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o una de sus sales de calcio hidrato correspondientes], inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, Vildagliptina (LAF237), P32/98, Sitagliptina (MK-431), alogliptina, P93/01, PT-100, Saxagliptina (BMS-477118), BI1356, GRC$_8$200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo o una

de sus sales correspondientes), β3 agonistas (por ejemplo, AJ-9677), agonistas de GPR40, agonistas de receptor de GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, agente GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendina-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH_2, CJC-1131], agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfotirosinafosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio), inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glucogenpfosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón), inhibidores de SGLUT (cotransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095, dapagliflozina, remogliflozina), inhibidores de 11β-hidroxisteroidedeshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498), adiponectina o sus agonistas, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos mejoradores de resistencia a leptina, agonistas de receptor de somatostatina (compuestos, etc. descritos en los documentos WO 01/25228, WO03/42204, WO 98/44921, WO 98/45285, WO 99/22735), activadores de glucoquinasa (por ejemplo, Ro-28-1675), inhibidores de ACC_2 (acetil-CoA carboxilasa 2), y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosareductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201)), factores neurotróficos y sus mejoradores (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, agentes promotores de la producción/secreción de neurotrofina descritos en el documento WO 01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol)), inhibidores de PKC (por ejemplo, ruboxistaurinmesilato), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226, Piridorina, piridoxamina), eliminadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiaprida, mexiletino), agonistas de receptor de somatostatina (por ejemplo, BIM23190), inhibidores de quinasa-1 (ASK-1) reguladora de la señal de apoptosis, y similares.

Los ejemplos de agentes antihiperlipidemia incluyen compuestos de estatina que son inhibidores de la síntesis de colesterol (por ejemplo, cerivastatina, pravastatina,

simvastatina, lovastatina, rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina o sus sales correspondientes (por ejemplo, sal de sodio, etc.), etc.), inhibidores de escualenosintetasa o compuestos fibrato que tienen efecto reductor de triglicéridos (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato etc.), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, zechia), resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol), fitosteroles (por ejemplo, soisterol, γ-orizanol), preparaciones de aceite de pescado (EPA, DHA, Omacor etc.) agonistas de PPARα, agonistas de PPARγ, agonistas de PPARδ, agonistas de LXR, antagonistas de FXR, agonistas de FXR, inhibidores de DGAT, inhibidores de MGAT, inhibidores de MTP (por ejemplo, lomitapida), medicamentos de ácidos nucleicos que contienen ApoB antisentido (por ejemplo, mipomerseno) o siARN de oligonucleótidos antisentido de PCSK9, y similares.

Los ejemplos de agente antiarteriosclerosante incluyen inhibidores de Lp-PLA2 (por ejemplo, darapladib, rilapladib, etc.), inhibidores de FLAP (por ejemplo, AM-103, AM-803, DG-031, etc.), inhibidores de sPLA2 (por ejemplo, varespladib), inhibidores de 5-lipoxigenasa (por ejemplo, VIA-2291, etc.), inhibidores de acil coenzima A colesterol aciltransferasa (ACAT) (por ejemplo, melinamida, Avasimibe, Eflucimibe, etc.), agentes de regresión de placas ricas en lípidos (por ejemplo, los compuestos descritos en los documentos WO02/06264, WO03/059900, etc.), preparaciones de HDL (por ejemplo, CSL-111, etc.), inhibidores de CTEP (por ejemplo, torcetrapib, anacetrapib, dalcetrapib, etc.), inhibidores de MMP, inhibidores de quimasa, inhibidores de SPT, ApoA-1 y sus moléculas relacionadas (por ejemplo, ApoA-1 Milano, D-4F, L-4F, etc.), y similares.

Los ejemplos de agentes antihipertensivos incluyen inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, delaprilo, etc.), antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, candesartan cilexetilo, candesartan, azilsartan, azilsartan medoxomilo, losartan, losartan potasio, eprosartan, valsartan,

termisartan, irbesartan, tasosartan, olmesartan, olmesartan medoxomilo, etc.), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina etc.), β-bloqueadores (por ejemplo, propranolol, nadolol, timolol, nipradilol, bunitrolol, indenolol, Penbutolol, carteolol, carvedilol, pindolol, acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, labetalol, amosulalol, arotinolol, etc.), clonidina, y similares.

Los ejemplos de agente antiobesidad incluyen inhibidores de la captación de monoamina (por ejemplo, fentermina, sibutramina, mazindol, fluoxetina, tesofensina), agonistas de receptor de serotonina 2C (por ejemplo, lorcaserina), antagonistas de receptor de serotonina 6, receptores de histamina Hβ, agentes moduladores de GABA (por ejemplo, topiramato), antagonistas de neuropéptido Y (por ejemplo, velneperit), antagonistas de receptor de cannabinoides (por ejemplo, rimonabant, taranabant), antagonistas de ghrelina, antagonistas de receptor de ghrelina, inhibidores de enzima de acilación de ghrelina, antagonistas de receptores de opioides (por ejemplo, GSK-1521498), antagonistas de receptor de orexina, antagonistas de receptor de melanocortina 4, inhibidores de 11β-hidroxisteroidedeshidrogenasa (por ejemplo, AZD-4017), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat), β3 agonistas (por ejemplo, N-5984), inhibidores de diacilglicerolaciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de acetil CoA carboxilasa (ACC), inhibidores de enzima de desaturación de ácido esteárico CoA, inhibidores de proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (por ejemplo, R-256918), inhibidores de portador de cotransporte de Na-glucosa (por ejemplo, JNJ-28431754, remogliflozina), inhibidores de NFκ (por ejemplo, HE-3286), agonistas de PPAR (por ejemplo, GFT-505, DRF-11605), inhibidores de fosfotirosinafosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio, Trodusquemin), agonistas de GPR119 (por ejemplo, PSN-821), activadores de glucoquinasa (por ejemplo, AZD-1656), leptina, derivados de leptina (por ejemplo, metreleptina), CNTF (factor neurotrófico ciliar), BDNF (factor neurotrófico derivado de encéfalo), agonistas de colecistocinina, preparaciones de péptido-1 símil glucagón

(GLP-1) (por ejemplo, preparación animal de GLP-1 extraído de páncreas de bovino y cerdo; preparaciones humanas de GLP-1 genéticamente sintetizadas por *Escherichia coli*, levaduras; fragmentos o derivados de GLP-1 (por ejemplo, exenatida, liraglutida)), preparaciones de amilina (por ejemplo, pramlintida, AC-2307), agonistas de neuropéptido Y (por ejemplo, PYY3-36, derivado de PYY3-36, obinepitida, TM-30339, TM-30335), preparaciones de oxintomodulina: preparaciones de FGF21 (por ejemplo, preparación animal de FGF21 extraído de páncreas de bovino y cerdo; preparaciones humanas de FGF21 genéticamente sintetizadas por *Escherichia coli*, levaduras; fragmentos o derivados de FGF21)), frenadores de la alimentación n (por ejemplo, P-57), y similares.

Los ejemplos de diuréticos incluyen derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de teobromina sodio, salicilato de teobromina calcio, etc.), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutiazida, poli5 tiazida, meticlotiazida, etc.), preparaciones antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno, etc.), inhibidores de carbonatodeshidratasa (por ejemplo, acetazolamida, etc.), preparaciones de clorobencenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida, etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, y similares.

Los ejemplos de agentes antihiperuricémicos o antigota incluyen alopurinol, probenecid, colchicina, benzbromarona, febuxostat, citrato, y similares.

Los ejemplos de agente antitrombótico incluyen anticoagulantes [por ejemplo, heparina sodio, heparina calcio, warfarina calcio (warfarin), fármacos antitrombina (por ejemplo, aragatroban, dabigatran), inhibidores activados de factor Xa de la coagulación de la sangre (por ejemplo, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, YM-150, compuestos descritos en los documentos WO 02/06234, WO 2004/048363, WO 2005/030740, WO 2005/058823, WO 2005/113504 y WO 2004/048363 etc.) etc.], agentes trombolíticos [por ejemplo, tPA, uroquinasa, tisocinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa,

pamiteplasa], agentes antiplaquetas [por ejemplo, aspirina, sulfinpirazona (anturan), dipiridamol (persantin), ticlopidina (panaldina), cilostazol (pletal), antagonistas de GPIIb/IIIa (por ejemplo, reopro, etc.), clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, E5555, SHC_530348, icosapentato de etilo, beraprost sodio, clorhidrato de sarpogrelato, etc.], y similares.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen agentes antiinflamatorios no esteroides tales como acetaminofeno, fenasetina, etenzamida, sulpirina, antipirina, migrenina, aspirina, ácido mefenámico, ácido flufenámico, diclofenac sódico, loxoprofeno sodio, fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, oxaprozina, flurbiprofeno, fenbufeno, pranoprofeno, floctafenina, epirizol, clorhidrato de tiaramida, zaltoprofeno, mesilato de gabexato, mesilato de camostat, ulinastatina, colchicina, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, alopurinol, tiomalato de oro sodio, hialuronato de sodio, salicilato de sodio, clorhidrato de morfina, ácido salicílico, atropina, escopolamina, morfina, petidina, levorfanol, ketoprofeno, naproxeno, oximorfona y sus sales correspondientes, etc., y similares.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, etc.), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo, etc.), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, adriamicina, etc.), agentes antitumorales derivados de plantas (por ejemplo, vincristina, vindesina, Taxol, etc.), cisplatino, carboplatino, etopósido, y similares. De ellos, se prefieren Furtulon o NeoFurtulon, los cuales son derivados de 5-fluorouracilo, y similares.

Los ejemplos de agentes inmunoterapéuticos incluyen componentes de microorganismos o bacterias (por ejemplo, derivado de muramildipéptido, Picibanilo, etc.), polisacáridos que tienen actividad de potenciación de la inmunidad (por ejemplo, lentinano, schizofilano, crestina, etc.), citoquinas obtenidas por técnicas de ingeniería genética (por ejemplo, interferón, interleuquina (IL), etc.),

factores estimulantes de colonias (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina, etc.), y similares, con preferencia dada a IL-1, IL-2, IL-12, y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para osteoporosis incluyen alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato disodio, alendronato de sodio hidrato, incadronato de disodio, y similares.

Los ejemplos de agentes antidemencia incluyen tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, y similares.

Los ejemplos de agentes reductores de disfunción eréctil incluyen apomorfina, citrato de sildenafil, y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para incontinencia urinaria/frecuencia urinaria incluyen clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina, y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para disuria incluyen inhibidores de acetilcolinaesterasa (por ejemplo, distigmina), y similares.

Además, los fármacos que tienen una actividad para mejorar la caquexia establecida en modelos animales y situaciones clínicas, tales como los inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina, etc.) [Cancer Research, Vol. 49, páginas 5935-5939, 1989], derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol) [Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, páginas 213-225, 1994], glucosteroides (por ejemplo, dexametasona, etc.), agentes de metoclopramida, agentes de tetrahidrocannabinol (las publicaciones son toas como se mencionó con anterioridad), agentes para mejorar el metabolismo graso (por ejemplo, ácido eicosapentanoico, etc.) [British Journal of Cancer, Vol. 68, páginas 314-318, 1993], hormonas de crecimiento, IGF-1 o anticuerpos contra un factor inductor de caquexia factor tales como TNF-α, LIF, IL-6, oncostatina M, y similares, se pueden usar en combinación con el compuesto de la presente invención.

Además, los ejemplos de agente concomitante incluyen fármacos promotores de la regeneración nerviosa (por ejemplo,

Y-128, VX853, prosaptida), antidepresivos (por ejemplo, desipramina, amitriptilina, imipramina), antiepilépticos (por ejemplo, lamotrigina), agentes antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), ligandos de receptor de acetilcolina (por ejemplo, ABT-594), antagonistas de receptor de endotelina (por ejemplo, ABT-627), inhibidores de captación de monoamina (por ejemplo, tramadol), analgésicos narcóticos (por ejemplo, morfina), agonistas de receptor de GABA (por ejemplo, gabapentina), agonistas de receptor de α2 (por ejemplo, clonidina), analgésicos locales (por ejemplo, capsaicina), fármacos ansiolíticos (por ejemplo, benzodiazepinas), agonistas de dopamina (por ejemplo, apomorfina), midazolam, ketoconazol, y similares.

El agente de combinación con preferencia incluye antagonistas de calcio, antagonistas de receptor de aldosterona, diuréticos, preparación de insulina, sensibilizador de insulina, inhibidor de dipeptidilpeptidasa IV, inhibidor de α-glucosidasa, agente de biguanida, secretagogo de insulina (con preferencia agente de sulfonilurea), y similares. Particularmente, se prefieren antagonistas de calcio tales como amlodipina, y similares, antagonistas de receptor de aldosterona tales como eplerenona, y similares, diuréticos tales como hidroclorotiazida, clortalidona, y similares, sensibilizadores de insulina tales como clorhidrato de pioglitazona, y similares y agentes terapéuticos para diabetes tales como alogliptina, metformina, y similares.

La oportunidad de la administración del antes mencionado agente de combinación no está limitada y el compuesto de la presente invención y un agente de combinación pueden ser administrados simultáneamente al sujeto de administración o pueden ser administrados con diferencia de tiempo. La dosis del agente de combinación puede ser de acuerdo con la dosis clínica y se puede determinar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad, la combinación, y similares.

El antes mencionado agente de combinación puede ser una combinación de dos o más tipos correspondientes combinados en proporciones adecuadas. En este caso, la oportunidad de

administración del compuesto de la presente invención y un agente de combinación no está limitada y el compuesto de la presente invención y un agente de combinación sólo deben ser combinadas en el momento de la administración.

Los ejemplos de dicho modo de administración incluyen los siguientes:

(1) administración de una única preparación obtenida por procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención y el agente concomitante, (2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el agente concomitante, los cuales han sido producidos por separado, por la misma vía de administración, (3) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el agente concomitante, los cuales han sido producidos por separado, por la misma vía de administración en forma escalonada, (4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el agente concomitante, los cuales han sido producidos por separado, por diferentes vías de administración, (5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el agente concomitante, los cuales han sido producidos por separado, por diferentes vías de administración en forma escalonada (por ejemplo, administración en el orden del compuesto de la presente invención y el agente concomitante o en orden inverso), y similares. La dosis del agente de combinación puede ser de acuerdo con la dosis clínica empleada. La proporción de mezclado del compuesto de la presente invención y el agente concomitante se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad objetivo, la condición, la combinación y otros factores. En los casos en los cuales el sujeto de administración es humano, por ejemplo, el agente concomitante puede ser usado en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por parte en peso del compuesto de la presente invención.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa en combinación con un agente concomitante, la cantidad de cada fármaco se puede reducir dentro de un rango seguro en

consideración con el efecto opuesto de estos fármacos. Particularmente, la dosis del sensibilizador de insulina, secretagogo de insulina y biguanida se puede reducir respecto del nivel convencional. Como consecuencia, se puede prevenir con seguridad los efectos secundarios causados por estos agentes. Además, la dosis del agente terapéutico para las complicaciones diabéticas, agente antihiperlipidemia o agente antihipertensivo se puede reducir y, como consecuencia, se pueden prevenir efectivamente los efectos secundarios posiblemente causados por estos fármacos.

Dado que el compuesto de la presente invención potencia la actividad hipoglucémica de otros sensibilizadores de insulina, el uso combinado del compuesto de la presente invención y otros sensibilizadores de insulina (con preferencia clorhidrato de pioglitazona) mejora marcadamente el efecto profiláctico y/o terapéutico contra enfermedades en las cuales interviene la resistencia a insulina, tales como diabetes tipo II, y similares.

Método de producción

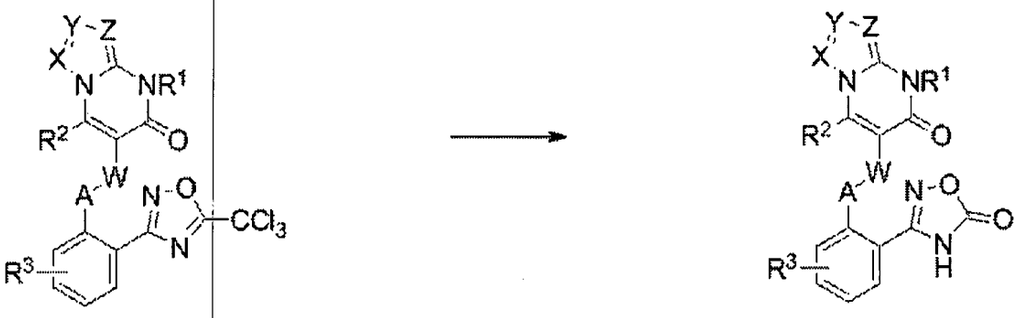
El método de producción de compuesto (I) se explica a continuación.

El compuesto (I) se puede producir, por ejemplo, por el método que se muestra a continuación o un método análogo, y similares. En el siguiente método de síntesis, los respectivos compuestos de material inicial pueden formar una sal siempre que no inhiba la reacción. Como tal sal, se usan las ejemplificadas como sal del compuesto antes mencionado representado por la fórmula (I). Los compuestos de material inicial pueden estar disponibles en el comercio cuando no se describe un método de producción específico o se puede producir de acuerdo con un método conocido per se o un método análogo.

Si bien el rendimiento de compuesto (I) obtenido por cada uno de los siguientes métodos puede variar según las condiciones de reacción usadas, el compuesto (I) puede ser obtenido fácilmente con alta pureza a partir de los productos resultantes por medios convencionales de separación y

purificación (por ejemplo, recristalización, cromatografía de columna y similares).

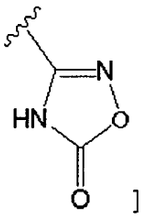
Reacción (a)



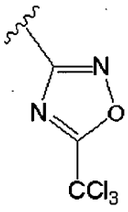
(Ia) (Ib)

en donde X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, W y A son como se definió con anterioridad.

En la reacción (a), el compuesto (Ib) [compuesto (I) en donde B es



] se obtiene del compuesto (Ia) [compuesto (I) en donde B es



] obtenido por la reacción mencionada más adelante (g) o (h) en presencia de una solución acuosa alcalina. Esta reacción generalmente es realizada usando aproximadamente 1 - 3 moles de una solución acuosa alcalina por 1 mol de compuesto (Ia) en un solvente inerte para la reacción.

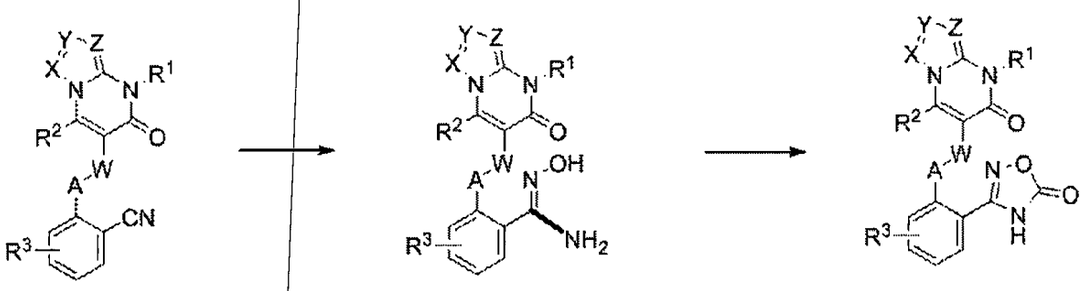
Los ejemplos de solvente inerte para la reacción incluyen éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares; alcoholes tales como metanol, etanol y similares; agua y similares. Estos solventes se pueden usar en forma de una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada.

Los ejemplos de álcali incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares.

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 150 °C, con preferencia aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 60 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 20 h.

Reacción (b)



(II) (III) (Ib)

en donde X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, W y A son como se definió con anterioridad.

En la reacción (b), el compuesto (II) obtenido en la reacción mencionada más adelante (d), (f), (i) o (j) es convertido en el compuesto (III) y se sometió a cierre de anillo para dar el compuesto (Ib).

La reacción para obtener compuesto (III) a partir del compuesto (II) es realizada usando aproximadamente 1 - 20 moles de hidroxilamina por 1 mol de compuesto (II) en un solvente orgánico inerte para la reacción.

Los ejemplos de solvente orgánico inerte para la reacción incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; alcoholes tales como metanol, etanol y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada.

Los ejemplos de hidroxilamina incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato de hidroxilamina, hidrosulfato de hidroxilamina y similares, sales de ácidos orgánicos tales como oxalato de hidroxilamina, etc., y similares. Cuando se usa la sal de ácido inorgánico o sal de ácido orgánico de hidroxilamina, la reacción con preferencia se realiza en copresencia de un equivalente o pequeño exceso

de una base adecuada tal como carbonato de potasio, carbonato de hidrógeno y sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, metóxido de sodio, hidruro de sodio y similares. Cuando se usa una sal de ácido inorgánico o sal de ácido orgánico de hidroxilamina, la reacción puede ser realizada usando aproximadamente 5 - 20% de agua en el solvente orgánico.

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 150 °C, con preferencia aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 3 a aproximadamente 48 h.

La reacción para obtener el compuesto (Ib) a partir del compuesto (III) es realizada usando aproximadamente 1 - 2 moles de un agente de carbonilación por 1 mol de compuesto (III) en presencia de una cantidad equivalente o pequeño exceso de una base en un solvente que no afecta adversamente la reacción.

Los ejemplos de reactivo de carbonilación incluyen N,N'-carbonildiimidazol, trifosgeno, clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo y similares.

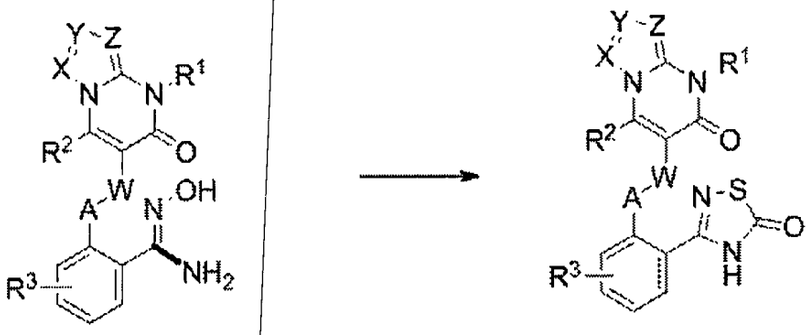
Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas tales como trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno y similares; sales inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, etc., y similares.

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen carbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; éteres tales como éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, etc., y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 100 °C, con preferencia aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 50 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 h.

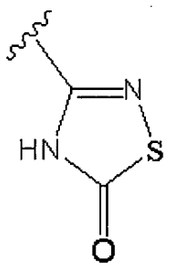
Reacción (c)



(III) (Ic)

en donde X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, W y A son como se definió con anterioridad.

En la reacción (c), compuesto (III) obtenido en la reacción antes mencionada (b) es sometida a cierre de anillo para dar el compuesto (Ic) [compuesto (I) en donde B es



].

Esta reacción es realizada usando aproximadamente 1 - 2 mol de 1,1-tiocarbonildiimidazol por 1 mol de compuesto (III) en presencia de ácido de Lewis en un solvente orgánico que no afecta adversamente la reacción.

El ácido de Lewis no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden mencionar complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, cloruro de estaño (II), cloruro de zinc, cloruro de cobre (I) y similares. La cantidad de los ácidos de Lewis es con preferencia de aproximadamente 1 a 3 moles por 1 mol de compuesto (III).

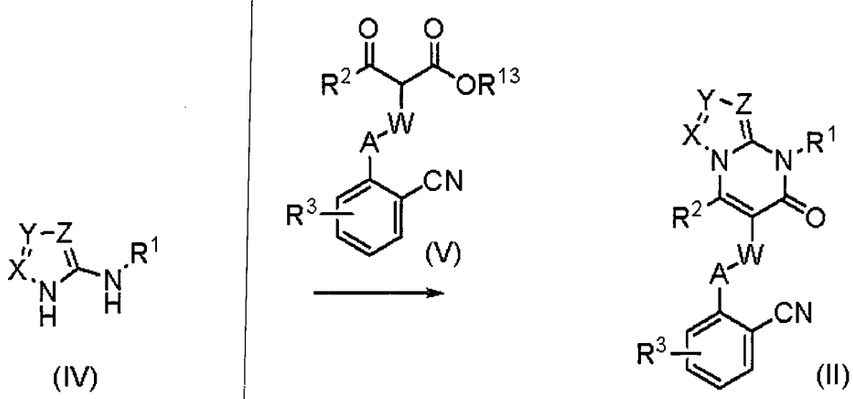
Los ejemplos del solvente orgánico que no afecta adversamente la reacción incluyen carbonos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; dimetilsulfóxido y similares; éteres tales como éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares, y similares. Estos solventes se

pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 100 °C, con preferencia aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 50 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 h.

Reacción (d)



(IV) (V) (II)

en donde X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, W y A son como se definió con anterioridad y R^{13} es un grupo alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, ter-butilo).

En la reacción (d), el compuesto (II), que es el compuesto de material inicial de la reacción antes mencionada (b), es obtenido por una reacción de condensación de compuesto (IV) obtenido por la reacción mencionada más adelante (e) y compuesto (V). Esta reacción generalmente es realizada usando aproximadamente 1 - 10 moles de compuesto (V) por 1 mol de compuesto (IV) sin un solvente o en un solvente orgánico que no afecta adversamente la reacción. Esta reacción puede ser realizada en presencia de una base.

Los ejemplos del solvente orgánico que no afecta adversamente la reacción incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; alcoholes tales como metanol, etanol y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, triclorobenceno y similares; y anilinas tales como anilina, N,N-dietilanilina y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada.

La base no está particularmente limitada siempre que la reacción proceda y los ejemplos correspondientes incluyen sales de metales alcalinos tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de hidrógeno y sodio, carbonato de potasio y similares; aminas tales como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno y similares; hidruros de metal tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; y alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares.

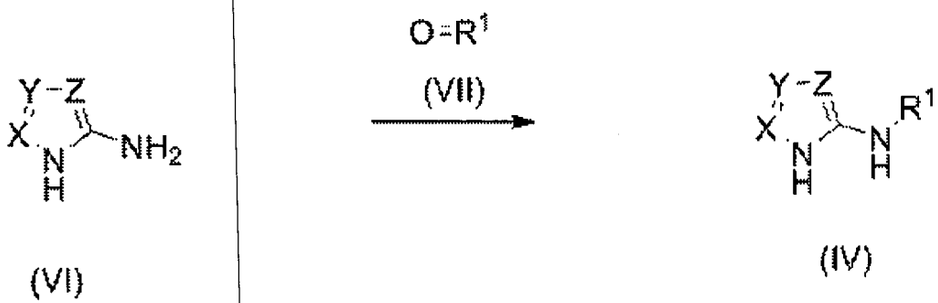
La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 300 °C, con preferencia aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 200 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 h.

La reacción antes mencionada puede ser realizada usando un aparato de síntesis de microondas. En este caso, la temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 300 °C, con preferencia aproximadamente 100 °C hasta aproximadamente 250 °C. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 15 min hasta aproximadamente 12 h.

El compuesto (V), que es el compuesto de material inicial de esta reacción, se puede producir de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry vol. 37, página 2371 (1994) o el método descrito en el documento WO 2008/062905 o un método análogo.

Reacción (e)



(VI) (IV)

en donde X, Y, Z y R^1 son como se definió con anterioridad.

En la reacción (e), el compuesto (IV), que es el compuesto de material inicial de la reacción antes mencionada (d), es obtenido por una reacción de aminación reductora del compuesto (VI) y el compuesto (VII). Esta reacción es realizada de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Journal of Organic Chemistry vol. 61, página 3849 (1996) y similares o un método análogo, y generalmente es realizada usando aproximadamente 1 - 10 moles de compuesto (VII) y aproximadamente 1 - 10 moles de un agente reductor adecuado por 1 mol de compuesto (VI) en un solvente inerte para la reacción.

Los ejemplos de solvente inerte para la reacción incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares; alcoholes tales como metanol, etanol y similares; agua, ácido acético y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada.

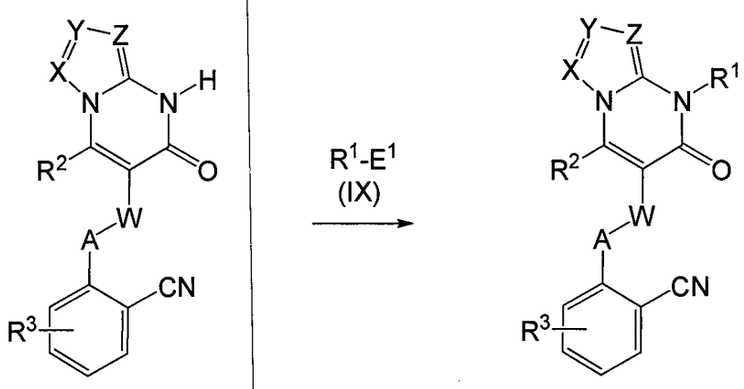
Los ejemplos de agente reductor incluyen ácido fórmico, borhidruro de sodio, triacetoxiborhidruro de sodio, cianoborhidruro de sodio y similares.

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 150 °C, con preferencia aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 60 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 20 h.

El compuesto (VI), que es el compuesto de material inicial de esta reacción, se puede producir de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters vol. 17, página 6220 (2007) o un método análogo.

Reacción (f)



(VIII) (II)

en donde X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, W y A son como se definió con anterioridad y E^1 es un grupo lábil (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc., ésteres sustituidos de ácido sulfónico tales como éster de ácido metanosulfónico, éster de ácido p-toluenosulfónico, trifluoroéster de ácido metanosulfónico, etc., ácido borónico o éster de ácido borónico, hidroxi, etc.).

En la reacción (f), el compuesto (VIII) se hace reaccionar con el compuesto (IX) para producir el compuesto (II), que es el compuesto de material inicial de la reacción antes mencionada (b). Esta reacción generalmente es realizada usando 1 - 4 mol de compuesto (IX) por 1 mol de compuesto (VIII).

El compuesto (VIII), que es el compuesto de material inicial de esta reacción, se puede producir de acuerdo con un método análogo al método de producción que se muestra en la reacción antes mencionada (d).

Cuando E^1 es un átomo de halógeno o éster sustituido de ácido sulfónico, la reacción es realizada de acuerdo con un método convencional en presencia de una base en un solvente que no afecta adversamente la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen sales de metales alcalinos tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de hidrógeno y sodio, carbonato de potasio y similares; aminas tales como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno y similares; hidruros de metal tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio y similares.

La cantidad de estas bases a usar es con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles por 1 mol de compuesto (VIII).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares; cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 150 °C, con preferencia aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 20 h.

Cuando E^1 es hidroxi, esta reacción es realizada de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Synthesis, p. 1 (1981) y similares o un método análogo. Es decir, esta reacción generalmente es realizada en presencia de un compuesto de fósforo orgánico y un reactivo azoico en un solvente que no afecta adversamente la reacción.

Los ejemplos de compuesto de fósforo orgánico incluyen trifenilfosfina, tri(n-butilo)fosfina y similares.

Los ejemplos de reactivo azoico incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarbonildipiperazina y similares.

La cantidad de compuesto de fósforo orgánico o reactivo azoico usada es con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles por 1 mol de compuesto (VIII).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares;

hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 150 °C, con preferencia aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 20 h.

Particularmente, cuando E^1 es un átomo de halógeno o éster sustituido de ácido sulfónico y R^1 es un grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros, esta reacción puede ser promovida de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Journal of the American Chemical Society vol. 124, página 7421 (2002) y similares o un método análogo, en presencia de un catalizador metal. Los ejemplos de catalizador metal incluyen complejo de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, etc.), compuestos de cobre (por ejemplo, polvo de cobre, cloruro de cobre(I), yoduro de cobre(I), acetato de cobre(I), etc.), compuestos de níquel (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)níquel, etc.), compuestos de rodio (por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio, etc.), compuestos de platino y similares.

La cantidad de estos catalizadores metales usada es de aproximadamente 0,000001 moles - 5 moles, con preferencia 0,0001 moles - 1 mol, por 1 mol de compuesto (VIII).

La reacción antes mencionada puede ser realizada en presencia de una base y/o un ligando. Los ejemplos de la base incluyen alcóxidos de metal tales como fenóxido de potasio, ter-butóxido de sodio y similares; sales inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, fosfato de potasio y similares, y similares. Los ejemplos de ligando incluyen compuestos de fósforo orgánico

tales como trifenilfosfina, tri-ter-butilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) y similares; compuestos de amina orgánicos tales como N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina, 2,2-bipiridilo y similares, y similares.

Cuando se usa un catalizador metal inestable para el oxígeno, esta reacción con preferencia se realiza en atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno, etc.).

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 150 °C, con preferencia aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 20 h.

Cuando E^1 es un ácido borónico o un éster de ácido borónico, esta reacción es realizada de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron Letters, vol. 39, p. 2933 (1998) y similares o un método análogo, en presencia de una base y un catalizador metal, en un solvente que no afecta adversamente la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen sales inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio y similares; alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares; aminas tales como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, etc., y similares. Estas bases se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellas en una proporción adecuada.

Los ejemplos de catalizador metal incluyen cobre o sus sales correspondientes (por ejemplo, acetato de cobre (II), cloruro de cobre (II) y similares), complejos de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y similares), compuestos de níquel (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)níquel y similares), compuestos de rodio (cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio y similares),

compuestos de platino y similares. De ellos, se prefieren el cobre y sus sales correspondientes.

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares; cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada.

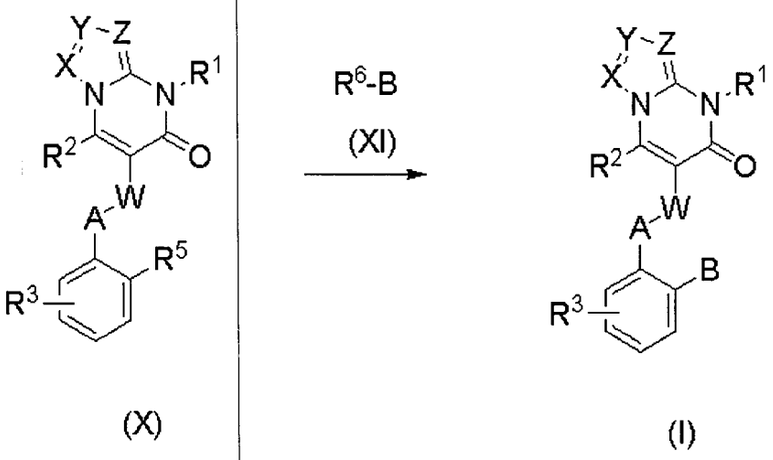
Cuando se usa cobre o una de sus sales como catalizador metal, esta reacción con preferencia se realiza en atmósfera de aire o en atmósfera de oxígeno. Cuando se usa un catalizador metal inestable para el oxígeno, esta reacción con preferencia se realiza en atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno y similares). Además, esta reacción puede ser realizada usando tamices moleculares.

La cantidad de catalizador metal usada es de aproximadamente 0,000001 moles - 5 moles, con preferencia 0,0001 moles - 1 mol, por 1 mol de compuesto (VIII).

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 200 °C, con preferencia 10 °C hasta aproximadamente 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 96 h.

Reacción (g)



(X) (I)

en donde X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, B, W y A son como se definió con anterioridad y R^5 y R^6 son cada uno un grupo lábil (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres sustituidos de ácido sulfónico tales como éster de ácido metanosulfónico, éster de ácido p-toluenosulfónico, éster de ácido trifluorometanosulfónico, etc.; grupo hidroxi, etc.) o un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, mercurio, zinc, talio, boro, estaño, etc.).

En la reacción (g), el compuesto (X) se hace reaccionar con el compuesto (XI) para dar el compuesto (I).

Esta reacción es realizada usando aproximadamente 1 - 3 moles de compuesto (XI) por 1 mol de compuesto (X) en un solvente orgánico que no afecta adversamente la reacción.

Los ejemplos del solvente orgánico que no afecta adversamente la reacción incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, etilenglicol y similares; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada. Además, se puede añadir agua en una proporción adecuada.

El compuesto (X), que es el compuesto de material inicial de esta reacción, se puede producir de acuerdo con un método análogo al método de producción que se muestra en la reacción antes mencionada (d) o la reacción (f).

Cuando R^5 es un grupo lábil (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo y similares; ésteres sustituidos de ácido sulfónico tales como éster de ácido trifluorometanosulfónico y similares, etc.) y R^6 es un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, mercurio, zinc, talio, boro, estaño, etc.), esta reacción puede ser promovida al realizar la reacción en presencia de catalizador metal de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Journal of the American Chemical Society vol. 124, página 7421 (2002) y similares o

un método análogo. Los ejemplos de catalizador metal incluyen compuestos de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, etc.), compuestos de cobre (por ejemplo, polvo de cobre, cloruro de cobre(I), yoduro de cobre (I), acetato de cobre (I), etc.), compuestos de níquel (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)níquel, etc.), compuestos de rodio (por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio, etc.), compuestos de platino y similares.

La cantidad de catalizador metal usada es de aproximadamente 0,000001 moles - 5 moles, con preferencia 0,0001 moles - 1 mol, por 1 mol de compuesto (X).

La reacción antes mencionada puede ser realizada en presencia de una base y/o un ligando. Los ejemplos de la base incluyen alcóxidos de metal tales como fenóxido de potasio, ter-butóxido de sodio y similares; sales inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, fosfato de potasio y similares, y similares. Los ejemplos de ligando incluyen compuestos de fósforo orgánico tales como trifenilfosfina, tri-ter-butilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) y similares; compuestos de amina orgánicos tales como N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina, 2,2-bipiridilo y similares, y similares.

Cuando se usa un catalizador metal inestable para el oxígeno, esta reacción con preferencia se realiza en atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno, etc.).

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 150 °C, con preferencia aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 120 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

Cuando R^5 es un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, mercurio, zinc, talio, boro, estaño, etc.) y R^6 es un grupo lábil (por ejemplo, átomos de halógeno

tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres sustituidos de ácido sulfónico tales como trifluoroéster de ácido metanosulfónico, etc., y similares), esta reacción puede ser promovida al realizar la reacción en presencia de un catalizador metal de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Journal of the American Chemical Society vol. 124, página 7421 (2002) y similares o un método análogo. Los ejemplos de catalizador metal incluyen compuestos de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, etc.), compuestos de cobre (por ejemplo, polvo de cobre, cloruro de cobre(I), yoduro de cobre(I), acetato de cobre(I), etc.), compuestos de níquel (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)níquel, etc.), compuestos de rodio (por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio, etc.), compuestos de platino y similares.

La cantidad de catalizador metal usada es de aproximadamente 0,000001 moles - 5 moles, con preferencia 0,0001 moles - 1 mol, por 1 mol de compuesto (X).

La reacción antes mencionada puede ser realizada en presencia de una base y/o un ligando. Los ejemplos de la base incluyen alcóxidos de metal tales como fenóxido de potasio, ter-butóxido de sodio y similares; sales inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, etc., y similares. Los ejemplos de ligando incluyen compuestos de fósforo orgánico tales como trifenilfosfina, tri-ter-butilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) y similares; compuestos de amina orgánicos tales como N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina, 2,2-bipiridil, etc., y similares.

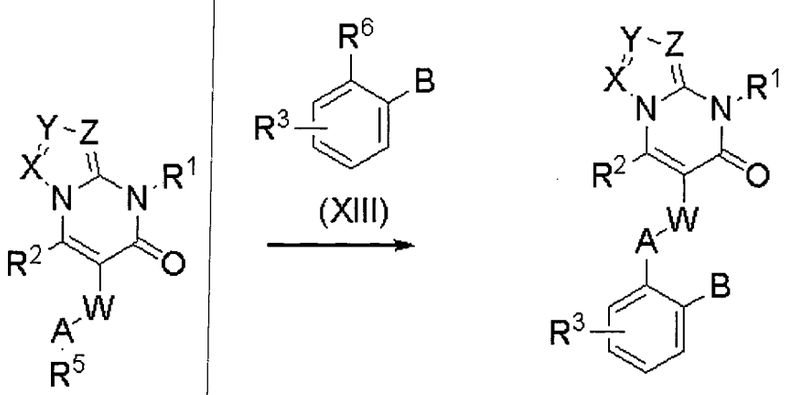
Cuando se usa un catalizador metal inestable para el oxígeno, esta reacción con preferencia se realiza en atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno, etc.).

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 150 °C, con

preferencia aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 120 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 20 h.

Reacción (h)



(XII) (XIII) (I)

en donde X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, W, A y B son como se definió con anterioridad.

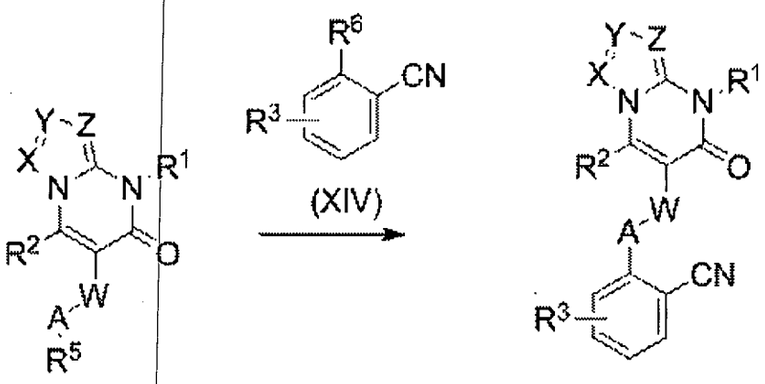
En la reacción (h), compuesto (XII) se hace reaccionar con el compuesto (XIII) para dar el compuesto (I).

Cuando R^5 es un grupo lábil (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres sustituidos de ácido sulfónico tales como trifluoroéster de ácido metanosulfónico, etc., y similares) y R^6 es un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, mercurio, zinc, talio, boro, estaño, etc.), esta reacción puede ser efectuada de la misma manera que en la reacción (g).

Cuando R^5 es un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, mercurio, zinc, talio, boro, estaño, etc.) y R^6 es un grupo lábil (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres sustituidos de ácido sulfónico tales como trifluoroéster de ácido metanosulfónico, etc., y similares), esta reacción puede ser efectuada de la misma manera que en la reacción (g).

El compuesto (XII), que es el compuesto de material inicial de esta reacción, se puede producir de acuerdo con un método análogo al método de producción que se muestra en la reacción antes mencionada (d) o reacción (f).

Reacción (i)



(XII) (II)

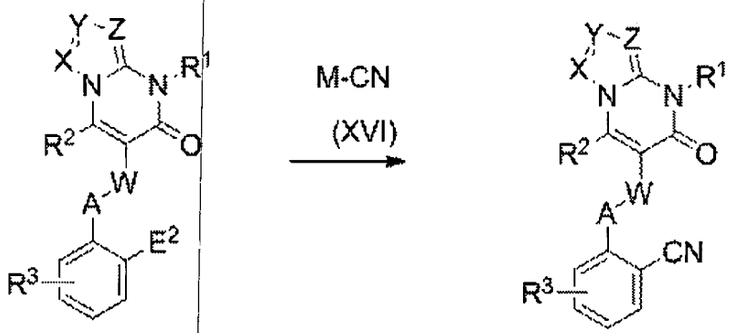
en donde X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, W y A son como se definió con anterioridad.

En la reacción (i), el compuesto (XII) se hace reaccionar con el compuesto (XIV) para dar el compuesto (II).

Cuando R^5 es un grupo lábil (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres sustituidos de ácido sulfónico tales como trifluoroéster de ácido metanosulfónico, etc., y similares) y R^6 es un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, mercurio, zinc, talio, boro, estaño, etc.), esta reacción puede ser efectuada de la misma manera que en la reacción (g).

Cuando R^5 es un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, mercurio, zinc, talio, boro, estaño, etc.) y R^6 es un grupo lábil (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres sustituidos de ácido sulfónico tales como trifluoroéster de ácido metanosulfónico, etc., y similares), esta reacción puede ser efectuada de la misma manera que en la reacción (g).

Reacción (j)



(XV) (II)

en donde X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, W y A son como se definió con anterioridad, E^2 es un grupo lábil (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc., y similares; ésteres sustituidos de ácido sulfónico tales como trifluoroéster de ácido metanosulfónico, etc., y similares) y M es un metal (por ejemplo, cobre, zinc, estaño, etc.)

En la reacción (j), el compuesto (XV) se hace reaccionar con el compuesto (XVI) para dar el compuesto (II). La cantidad de compuesto (XVI) usada es con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles, por 1 mol de compuesto (XV).

Esta reacción es realizada en un solvente que no afecta adversamente la reacción. Los ejemplos preferidos de solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen solventes tales como alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, etilenglicol, etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidone, etc.), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno, etc.) y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada. Además, se puede añadir agua en una proporción adecuada.

Esta reacción puede ser promovida al realizar de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron Letters vol. 40., página 8193 (1999) y similares o un método análogo, en presencia de un catalizador metal. Los ejemplos de catalizador metal incluyen compuestos de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio,

diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, etc.), compuestos de cobre (por ejemplo, polvo de cobre, cloruro de cobre(I), yoduro de cobre(I), acetato de cobre(I), etc.), compuestos de níquel (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)níquel, etc.), compuestos de rodio (por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio, etc.), compuestos de platino y similares.

La cantidad de catalizador metal usada es de aproximadamente 0,000001 moles - 5 moles, con preferencia 0,0001 moles - 1 mol, por 1 mol de compuesto (XV).

Esta reacción puede ser realizada en presencia de un ligando. Los ejemplos de ligando incluyen compuestos de fósforo orgánico tales como trifenilfosfina, tri-ter-butilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) y similares; compuestos de amina orgánicos tales como N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina, 2,2-bipiridil, etc., y similares.

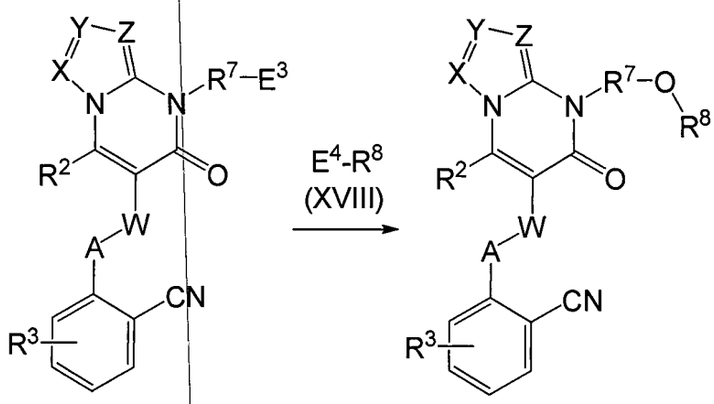
Cuando se usa un catalizador metal inestable para el oxígeno, esta reacción con preferencia se realiza en atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno, etc.).

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 300 °C, con preferencia aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

El compuesto (XV), que es el compuesto de material inicial de esta reacción, se puede producir de acuerdo con un método análogo al método de producción que se muestra en la reacción antes mencionada (d) o la reacción (f).

Reacción (k)



(XVII) (IIa)

en donde X, Y, Z, W, A, R^2 y R^3 son como se definió con anterioridad, R^7 es alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metileno, etileno, propileno, etc.), un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, R^8 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido o aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido, E^3 es un grupo lábil (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres sustituidos de ácido sulfónico tales como éster de ácido metanosulfónico, éster de ácido p-toluenosulfónico, trifluoroéster de ácido metanosulfónico, etc.) o hidroxi y E^4 es un grupo lábil (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres sustituidos de ácido sulfónico tales como éster de ácido metanosulfónico, éster de ácido p-toluenosulfónico, etc.; grupo diazonio) o hidroxi.

En la reacción (k), el compuesto (XVII) se hace reaccionar con el compuesto (XVIII) para dar el compuesto (IIa).

Esta reacción es realizada usando aproximadamente 1 - 10 moles de compuesto (XVIII) por 1 mol de compuesto (XVII) en un solvente orgánico que no afecta adversamente la reacción.

El compuesto (XVII), que es el compuesto de material inicial de esta reacción, se puede producir de acuerdo con un método análogo al método de producción que se muestra en la reacción antes mencionada (d), (f), (i) o (j).

Cuando E^3 es un grupo lábil (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres sustituidos de ácido sulfónico tales como trifluoroéster de

ácido metanosulfónico, etc., y similares) y E^4 es hidroxi, esta reacción puede ser promovida de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Journal of the American Chemical Society vol. 127, página 8146 (2005) y similares o un método análogo, en presencia de un catalizador metal. Los ejemplos de catalizador metal incluyen compuestos de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, etc.), compuestos de cobre (por ejemplo, polvo de cobre, cloruro de cobre(I), yoduro de cobre(I), acetato de cobre(I), etc.), compuestos de níquel (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)níquel, etc.), compuestos de rodio (por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio, etc.), compuestos de platino y similares.

La cantidad de catalizador metal usada es de aproximadamente 0,000001 moles - 5 moles, con preferencia 0,0001 moles - 1 mol, por 1 mol de compuesto (XVII).

Esta reacción puede ser realizada en presencia de una base y/o un ligando. Los ejemplos de la base incluyen alcóxidos de metal tales como fenóxido de potasio, ter-butóxido de sodio y similares; sales inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, etc., y similares. Los ejemplos de ligando incluyen compuestos de fósforo orgánico tales como trifenilfosfina, tri-ter-butilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) y similares; compuestos de amina orgánicos tales como N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina, 2,2-bipiridil, etc., y similares.

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla de

dos o más clases de ellos en una proporción adecuada. Además, se puede mezclar agua en una proporción adecuada.

Cuando se usa un catalizador metal inestable para el oxígeno, esta reacción con preferencia se realiza en atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno, etc.).

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 150 °C, con preferencia aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 120 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

Cuando E^3 y E^4 son hidroxi, esta reacción es realizada de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Organic Reactions vol. 42, página 335 (1992) y similares o un método análogo. En otras palabras, esta reacción generalmente es realizada en presencia de un compuesto de fósforo orgánico y un reactivo azoico en un solvente que no afecta adversamente la reacción.

Los ejemplos de compuesto de fósforo orgánico incluyen trifenilfosfina, tri(n-butilo)fosfina y similares.

Los ejemplos de reactivo azoico incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarbonildipiperazina y similares.

La cantidad de compuesto de fósforo orgánico y reactivo azoico usada es con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles por 1 mol de compuesto (XVII).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 150 °C, con

preferencia aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

Cuando E^3 es hidroxi y E^4 es un grupo lábil (por ejemplo, átomos de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, etc.; ésteres sustituidos de ácido sulfónico tales como trifluoroéster de ácido metanosulfónico, etc., y similares), esta reacción es realizada de acuerdo con un método convencional en presencia de una base en un solvente que no afecta adversamente la reacción.

Los ejemplos de base incluyen sales de metales alcalinos tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de hidrógeno y sodio, carbonato de potasio y similares; aminas tales como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno y similares; hidruros de metal tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio, etc., y similares.

La cantidad de base usada es con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles por 1 mol de compuesto (XVII).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen soluciones básicas acuosas tales como solución de hidróxido de sodio acuoso al 50%, solución de hidróxido de potasio acuoso al 50% y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares; cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada.

Cuando se usa un solvente mixto que contiene una solución acuosa básica en esta reacción, la reacción con

preferencia se realiza usando un catalizador de transferencia de fase tales como hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio y similares.

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 150 °C, con preferencia aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

Particularmente, cuando E^3 es hidroxi y E^4 es diazonio, esta reacción es realizada de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron Letters vol. 38, página 2733 (1982) y similares o un método análogo, en presencia de un catalizador metal en un solvente que no afecta adversamente la reacción.

Los ejemplos de catalizador metal incluyen compuestos de rodio (acetato de rodio (II), trifluoroacetato de rodio(II), etc.), cobre y sus sales correspondientes (por ejemplo, acetato de cobre(II), cloruro de cobre(II), etc.), complejos de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, etc.), compuestos de níquel (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)níquel, etc.), compuestos de platino y similares. De ellos, se prefieren los compuestos de rodio.

La cantidad de catalizador metal usada es de aproximadamente 0,000001 moles - 5 moles, con preferencia 0,0001 moles - 1 mol, por 1 mol de compuesto (VIII).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares; cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc., y similares. Estos solventes se

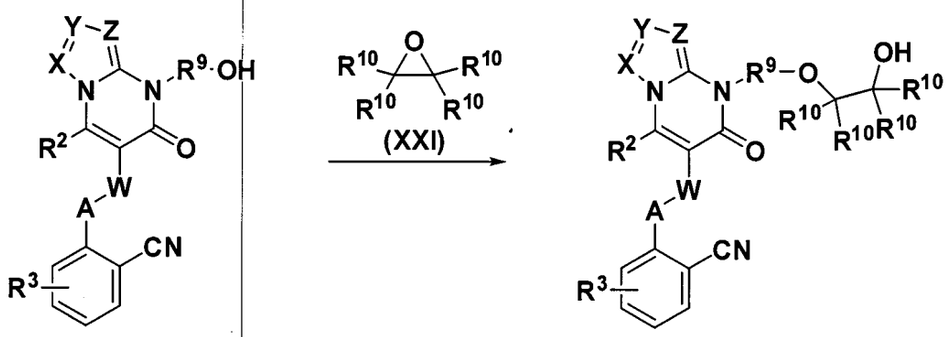
pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada.

Cuando se usa un catalizador metal inestable para el oxígeno, esta reacción con preferencia se realiza en atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno, etc.).

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 150 °C, con preferencia aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

Reacción (1)



(XX) (IIb)

en donde X, Y, Z, W, A, R^2 y R^3 son como se definió con anterioridad, R^9 es alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metileno, etileno, propileno, etc.), un grupo cíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, R^{10} es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, cada uno de los cuales opcionalmente tiene un sustituyente independiente o forma un anillo entre los sustituyentes.

En la reacción (1), el compuesto (XX) se hace reaccionar con el compuesto (XXI) para dar el compuesto (IIb). Esta reacción generalmente es realizada usando aproximadamente 1 - 10 moles de compuesto (XXI) por 1 mol de compuesto (XX) en un solvente orgánico que no afecta adversamente la reacción. Esta reacción puede ser realizada en presencia de una base.

El compuesto (XX), que es el compuesto de material inicial de esta reacción, se puede producir de acuerdo con un método análogo al método de producción que se muestra en la reacción antes mencionada (d), (f), (i) o (j).

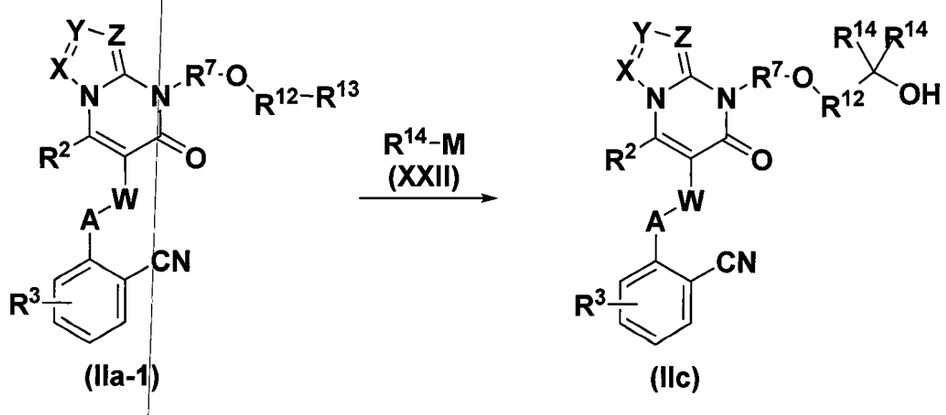
Los ejemplos del solvente orgánico que no afecta adversamente la reacción incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, triclorobenceno y similares; y anilinas tales como anilina, N,N-dietilanilina y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada.

La base no está particularmente limitada siempre que la reacción proceda y, por ejemplo, se pueden mencionar sales de metales alcalinos tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de hidrógeno y sodio, carbonato de potasio y similares; aminas tales como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno y similares; hidruros de metal tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; y alcóxidos de metales alcalinos tales como ter-butóxido de potasio y similares.

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 300 °C, con preferencia aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 200 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 - aproximadamente 48 h.

Reacción (m)



(IIa-1) (IIc)

en donde X, Y, Z, W, A, R^2, R^3 y R^7 son como se definió con anterioridad, R^{12} es alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metileno, etileno, propileno, etc.), cicloalquileno C_{3-10} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropileno, ciclopentileno, ciclohexileno), arileno C_{6-14} opcionalmente sustituido o aralquileno C_{7-16} opcionalmente sustituido, R^{13} es alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, etc.), R^{14} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido y M es un metal (por ejemplo, magnesio, litio, cobre, zinc, estaño, etc.).

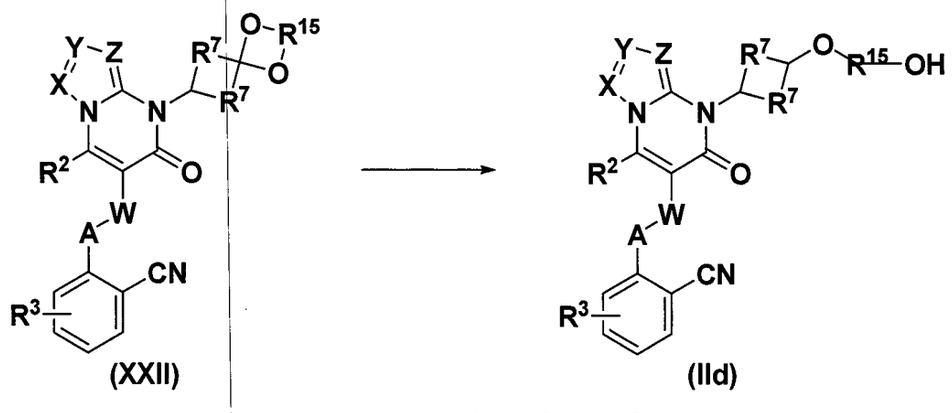
En la reacción (m), el compuesto (IIa-1) se hace reaccionar con alquilmetal (XXII) para dar el compuesto (IIc). Esta reacción generalmente es realizada usando aproximadamente 2 - 10 moles de alquilmetal (XXII) por 1 mol de compuesto (IIa-1) en un solvente orgánico que no afecta adversamente la reacción.

Los ejemplos del solvente orgánico que no afecta adversamente la reacción incluyen éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares; e hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, triclorobenceno y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -50 °C hasta aproximadamente 150 °C, con preferencia aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

Reacción (n)



(XXII) (IId)

en donde X, Y, Z, W, A, R^2, R^3 y R^7 son como se definió con anterioridad y R^{15} es alquileno C_{2-5} opcionalmente sustituido (por ejemplo, etileno, propileno, etc.).

En la reacción (n), el resto cetal del compuesto (XXII) es sometida a apertura del anillo para dar el compuesto (IId).

Esta reacción es realizada de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Journal of Organic Chemistry vol. 58, página 6756 (1993) y similares o un método análogo. En otras palabras, esta reacción es realizada en presencia de un agente reductor hidruro en un solvente que no afecta adversamente la reacción.

Los ejemplos de agente reductor hidruro incluyen hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, cianoborhidruro de sodio, complejo borano-dimetilsulfuro, trietilsilano y similares.

La cantidad de agente reductor hidruro usada es con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 10 moles por 1 mol de compuesto (XXII).

Los ejemplos del solvente que no afecta adversamente la reacción incluyen éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla de dos o más clases de ellos en una proporción adecuada.

La reacción antes mencionada puede ser realizada en presencia de un ácido de Lewis. Los ejemplos de ácido de Lewis incluyen cloruro de aluminio, complejo trifluoruro de boro-éter dietílico, tetracloruro de titanio y similares.

La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -78 °C hasta aproximadamente 150 °C, con preferencia aproximadamente -78 °C hasta aproximadamente 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 h.

En cada reacción de las antes mencionadas (a) - (n), cuando el compuesto de material inicial tiene hidroxi, amino (incluso -NH- y $-NH_2-$), carboxi o carbonilo, generalmente se puede introducir un grupo protector tal como los generalmente usados en la química de péptidos en estos grupos. Al extraer el grupo protector después de la reacción según necesidad, se puede obtener el compuesto objeto.

Los ejemplos de grupo protector de hidroxi incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo), fenilo, tritilo, aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo), formilo, alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo), benzoilo, aralquil C_{7-10}-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), 2-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrofuranilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos pueden ser sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi), nitro y similares.

Los ejemplos de grupo protector de amino incluyen formilo, alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo), alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo), benzoilo, aralquil C_{7-10}-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), aralquiloxi C_{7-14}-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo), tritilo, ftaloilo, N,N-dimetilaminometileno, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos pueden ser sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo

de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi), nitro y similares.

Los ejemplos de grupo protector de carboxi incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo), aralquilo C_{7-11} (por ejemplo, bencilo), fenilo, tritilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo, ter-butildifenilsililo), alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos pueden ser sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi), nitro y similares.

Los ejemplos de grupo protector de carbonilo incluyen acetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-dioxano), acetales no cíclicos (por ejemplo, dialquil C_{1-6} acetal) y similares.

Además, estos grupos protectores pueden ser extraídos de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980) y similares. Por ejemplo, se puede usar un método que utiliza un ácido, una base, rayos ultravioletas, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialquilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo, etc.) y similares, un método de reducción y similares.

Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, estos también están abarcados en el compuesto (I) y pueden ser obtenidos como producto único de acuerdo con los métodos de síntesis y separación conocido per se. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, el isómero óptico resuelto de este compuesto también es abarcado por el compuesto (I).

El isómero óptico puede ser producido por un método conocido per se. Para ser específico, se usa un intermediario sintético ópticamente activo o el producto racemato final es sometido a resolución óptica de acuerdo con un método convencional para dar un isómero óptico.

El método de resolución óptica puede ser un método conocido per se, tal como un método de recristalización

fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereómero, etc.

1) Método de recristalización fraccionada

Un método en donde se forma una sal de un racemato con un compuesto ópticamente activo (por ejemplo, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, (+)-cinchonina, (-)-cinchonidina, brucina, etc.), que se separa por un método de recristalización fraccionada y si se desea, se obtiene un isómero óptico libre por una etapa de neutralización.

2) Método de columna quiral

Un método en donde un racemato o una de sus sales correspondientes se aplica a una columna para la separación de un isómero óptico (una columna quiral) para permitir la separación. En el caso de una cromatografía líquida, por ejemplo, se aplica una mezcla de los isómeros ópticos a una columna quiral tal como ENANTIO-OVM (fabricada por Tosoh Corporation), CHIRAL series (fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y similares y desarrollada con agua, diversos buffers (por ejemplo, buffer fosfato, etc.) y solventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, etc.) solo o en mezcla para separar el isómero óptico.

3) Método de diastereómero

Un método en donde se prepara una mezcla racémica en una mezcla diastereomérica por reacción química con un reactivo ópticamente activo, el cual se fabrica en una única sustancia mediante un medio general de separación (por ejemplo, un método de recristalización fraccionada, un método de cromatografía, etc.) y similares y es sometido a tratamiento químico tal como hidrólisis y similares a fin de separar un resto de reactivo ópticamente activo, por lo cual se obtiene un isómero óptico. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene hidroxi o amino primario o secundario en una molécula, el compuesto y un ácido orgánico ópticamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacético], ácido (-)-mentoxiacético,

etc.) y similares son sometidos a reacción de condensación para dar diastereómeros en la forma de éster o en la forma de amida, respectivamente. Cuando el compuesto (I) tiene un grupo carboxilo, este compuesto y una amina ópticamente activa o un reactivo alcohol son sometidos a reacción de condensación para dar diastereómeros en la forma de amida o en la forma de éster, respectivamente. El diastereómero separado es convertido en un isómero óptico del compuesto original por hidrólisis ácida o hidrólisis básica.

[0354]

La presente invención es explicada con más detalle a continuación por referencia a los ejemplos experimentales, ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos de preparación, los cuales no se deben interpretar como limitantes.

En los siguientes ejemplos de referencia y Ejemplos, % significa % en peso a menos que se indique otra cosa. Además, la temperatura ambiente significa 1 - 30 °C.

[0355]

En los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, el reactivo de Dess-Martin se refiere a 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3-(1H)-ona disponible en el comercio.

[0356]

En el espectro de RMN, el cambio químico se expresa en valor δ (ppm) y la constante de acoplamiento se expresa en Hz.

En el caso de un solvente mixto, el valor numérico indicado entre paréntesis es una proporción de mezclado en volumen de cada solvente. Además, % de una solución significa la cantidad de gramos en 100 mL de la solución. La unidad del ejemplo de concentración (c) en la rotación óptica especifica ($[\alpha]_D$) es g/dl. Las abreviaciones usadas en la presente memoria descriptiva significan lo siguiente.

s: singulete
d: doblete
t: triplete
q: cuarteto
dd: doble doblete
dt: doble triplete

m: multiplete
br: amplio
J: constante de acoplamiento
$CDCl_3$: cloroformo deuterado
DMSO-d_6: dimetilsulfóxido-d_6
^{1}H RMN: resonancia magnética nuclear de protones
MeOH: metanol
n-Hex: n-hexano
IPA: isopropanol

[0357]
Ejemplo de referencia 1
4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo
[0359]
Una solución de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,7 g) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (7,1 g) en 1,2,4-triclorobenceno (70 mL) se agitó a 190 °C durante 6 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo obtenido. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,6 g, 44%).
[0360]
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4, 3H), 1,47-1,65 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,87-2,97 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,45-7,62 (m, 4H), 7,77 (t, J = 7,8, 1H), 7,93 (d, J = 7,6, 1H), 12,95 (br s, 1H)
[0361]
Ejemplo de referencia 2
4'-[(2,4-dimetil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo
[0363]
Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1 g), yoduro de metilo (0,19 mL), carbonato de potasio (0,41 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se

diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,67 g, 67%).

[0364]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (t, J = 6,8, 3H), 1,63-1,80 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,95-3,06 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 7,33-7,52 (m, 6H), 7,56-7,66 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,6, 1H)

[0365]

Ejemplo de referencia 3

4'-{[2-metil-4-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0367]

A una suspensión (5 mL) de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g), ácido (2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)borónico (0,13 g), trietilamina (0,15 mL), piridina (0,3 mL) y tamices moleculares 4A (0,3 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,14 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 87%).

[0368]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10 (t, J = 7,2, 3H), 1,49 (d, J = 6,4, 3H), 1,67-1,86 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,87 (dd, J = 15,7, 7,8, 1H), 2,99-3,19 (m, 2H), 3,36 (dd, J = 15,7, 8,9, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,86-5,10 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,3, 1H), 7,02-7,21 (m, 2H), 7,33-7,55 (m, 6H), 7,56-7,68 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,6, 1H)

[0369]

Ejemplo de referencia 4

4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[0371]

Una solución de 4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,4 g) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (10 g) en 1,2,4-triclorobenceno (50 mL) se agitó a 180 °C durante 6 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4 g, 38%).

[0372]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,2, 3H), 1,51-1,68 (m, 2H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,45-7,63 (m, 4H), 7,72-7,83 (m, 1H), 7,93 (d, J = 7,6, 1H), 8,12 (s, 1H), 13,13 (s, 1H)

[0373]

Ejemplo de referencia 5

4'-{[4-(4-fluorobencilo)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0375]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,2 mL), carbonato de potasio (0,38 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,58 g, 89%).

[0376]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 7,4, 3H), 1,62-1,83 (m, 2H), 2,96-3,08 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,94-7,06 (m, 2H), 7,32-7,52 (m, 6H), 7,53-7,67 (m, 3H), 7,75 (d, J = 7,6, 1H), 7,94 (s, 1H)

[0377]

Ejemplo de referencia 6

4'-{[2-metil-4-(4-fluorobencilo)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0379]

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,7 g), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,27 mL), carbonato de potasio (0,51 g) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,56 g, 62%).

[0380]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03 (t, J = 7,4, 3H), 1,63-1,77 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,92-3,02 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,00 (t, J = 8,7, 2H), 7,30-7,50 (m, 6H), 7,55-7,66 (m, 3H), 7,74 (d, J = 7,6, 1H)

[0381]

Ejemplo de referencia 7

4'-[(2-ciclopropil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[0383]

Una solución de 5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1 g) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (2,8 g) en 1,2,4-triclorobenceno (20 mL) se agitó a 180 °C durante 6 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,7 g, 21%).

[0384]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,81 - 1,02 (m, 7 H) 1,50 - 1,72 (m, 2 H) 1,98 - 2,07 (m, 1 H) 2,81 - 3,01 (m, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 7,44 - 7,53 (m, 2 H) 7,52 - 7,64 (m,

2 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 12,93 (s, 1 H)

[0385]

Ejemplo de referencia 8

4'-{[2-ciclopropil-4-(4-fluorobencilo)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0387]

Una mezcla de 4'-[(2-ciclopropil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,17 mL), carbonato de potasio (0,34 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,44 g, 70%).

[0388]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,90-1,14 (m, 7H), 1,61-1,77 (m, 2H), 1,99-2,14 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,93-7,06 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,37-7,55 (m, 4H), 7,54-7,67 (m, 3H), 7,74 (d, J = 8,0, 1H)

[0389]

Ejemplo de referencia 9

4'-({4-[(6-etilpiridin-3-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0391]

A una solución de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), (6-etilpiridin-3-il)metanol (0,46 g) y tributilfosfina (1,1 mL) en THF (50 mL) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,88 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con

salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,43 g, 49%).

[0392]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93 (t, J = 7,2, 3H), 1,23-1,31 (m, 3H), 1,50-1,62 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,79 (q, J = 7,6, 2H), 2,92-3,01 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,12 (d, J = 8,0, 1H), 7,31-7,51 (m, 6H), 7,57-7,67 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,6, 1H), 7,85 (dd, J = 8,0, 2,3, 1H), 8,79 (d, J = 1,9, 1H)

[0393]

Ejemplo de referencia 10

4'-[(4-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[0395]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), yoduro de metilo (0,1 mL), carbonato de potasio (0,38 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,52 g, 100%).

[0396]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,4, 3H), 1,65-1,83 (m, 2H), 3,01-3,13 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 7,35-7,53 (m, 6H), 7,56-7,68 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,6, 1H), 7,94 (s, 1H)

[0397]

Ejemplo de referencia 11

4'-{[4-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0399]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 1-yodo-2,2-dimetilpropano (0,36 mL), carbonato de cesio (0,89 g) y N,N-dimetilacetamida (10 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,4 g, 67%).

[0400]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,98-1,13 (m, 12H), 1,66-1,84 (m, 2H), 2,96-3,10 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,34-7,54 (m, 6H), 7,59-7,70 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,6, 1H), 7,90 (s, 1H)

[0401]

Ejemplo de referencia 12

4'-{[4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0403]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1 g), 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (0,4 mL), carbonato de potasio (0,75 g) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,4 g, 32%).

[0404]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,00-1,10 (m, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,65-1,80 (m, 2H), 2,98-3,09 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 5,21 (s,

2H), 7,30-7,55 (m, 6H), 7,58- 7,66 (m, 1H), 7,74 (d, J = 6,8, 1H), 7,87 (s, 1H)

[0405]

Ejemplo de referencia 13

4'-({4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0407]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1 g), 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (0,65 mL), carbonato de potasio (0,75 g) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,78 g, 57%).

[0408]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08 (t, J = 7,4, 3H), 1,68-1,85 (m, 2H), 3,01-3,14 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 7,19 (t, J = 8,5, 2H), 7,33-7,53 (m, 6H), 7,57-7,66 (m, 1H), 7,75 (d, J = 6,8, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,01-8,13 (m, 2H)

[0409]

Ejemplo de referencia 14

4'-({4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0411]

A una solución (15 mL) de 4'-({4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,78 g) en metanol se añadió borhidruro de sodio (0,12 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,78 g, 100%).

[0412]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2, 3H), 1,65-1,80 (m, 2H), 3,01-3,08 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,07-4,11 (m, 1H), 4,47-4,65 (m, 2H), 5,18-5,28 (m, 1H), 7,04 (t, J = 8,5, 2H), 7,32 (d, J = 8,3, 2H), 7,39-7,52 (m, 6H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,0, 1H), 7,94 (s, 1H)

[0413]

Ejemplo de referencia 15

4'-({4-[2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(4-fluorofenil)etil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0415]

A una mezcla de 4'-({4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,78 g), 2,6-lutidina (0,27 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió trifluorometansulfonato de ter-butil(dimetil)sililo (0,53 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,56 g, 58%).

[0416]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0,37--0,33 (m, 3H), -0,32--0,27 (m, 3H), 0,60-0,72 (m, 9H), 1,07 (t, J = 7,3, 3H), 1,65-1,80 (m, 2H), 2,99-3,16 (m, 2H), 3,98-4,09 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 13,1, 3,7, 1H), 4,53 (dd, J = 13,0, 9,6, 1H), 5,30 (dd, J = 9,6, 3,8, 1H), 6,94-7,10 (m, 2H), 7,33-7,53 (m, 8H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9, 1H), 7,94 (s, 1H)

[0417]

Ejemplo de referencia 16

{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}acetato de ter-butilo

[0419]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (9 g), bromoacetato de ter-butilo (3,8 mL), carbonato de potasio (6 g) y N,N-dimetilformamida (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,6 g, 25%).

[0420]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,3, 3H), 1,44-1,52 (m, 9H), 1,65-1,82 (m, 2H), 2,96-3,11 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 7,32-7,52 (m, 6H), 7,57-7,67 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9, 1H), 7,91 (s, 1H)

[0421]

Ejemplo de referencia 17

4'-{[4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0423]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g), (2-bromoetoxi)(ter-butil)dimetilsilano (0,7 mL), carbonato de potasio (0,6 g), yoduro de sodio (0,033 g) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,82 g, 71%).

[0424]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ -0,08 (s, 6 H) 0,76 (s, 9 H) 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,62 - 1,79 (m, 2 H) 2,99 - 3,12 (m, 2 H) 3,96 - 4,06 (m, 4 H) 4,43 (t, J = 5,9 Hz, 2 H) 7,33 - 7,53 (m, 6 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,7, 0,8 Hz, 1
H) 7,92 (s, 1 H)

[0425]

Ejemplo de referencia 18

Ácido {6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}acético

[0427]

Una mezcla de {6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}acetato de ter-butilo (1,78 g) y ácido trifluoroacético (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (15 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,44 g, 92%).

[0428]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,4, 3H), 1,54-1,71 (m, 2H), 2,98-3,07 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,47-7,62 (m, 4H), 7,73-7,82 (m, 1H), 7,93 (d, J = 7,6, 1H), 8,21 (s, 1H), 13,33 (br. s., 1H)

[0429]

Ejemplo de referencia 19

2-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il} acetamida

[0431]

Una mezcla de ácido {6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}acético (0,5 g), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,24 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,27 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y

el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,48 g, 100%).

[0432]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,3, 3H), 1,54-1,70 (m, 2H), 2,95-3,06 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,46-7,61 (m, 4H), 7,68-7,81 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 7,7, 0,8, 1H), 8,17 (s, 1H)

[0433]

Ejemplo de referencia 20

4'-{[4-(1-metiletil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0435]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g), 2-yodopropano (0,43 mL), carbonato de potasio (0,6 g) y N,N-dimetilacetamida (10 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,48 g, 53%).

[0436]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,4, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,70-1,87 (m, 2H), 3,11-3,25 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 5,47-5,60 (m, 1H), 7,24-7,32 (m,2H), 7,37-7,53 (m, 4H), 7,57-7,68 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,6, 1H), 8,18-8,27 (m, 1H)

[0437]

Ejemplo de referencia 21

4'-{[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0439]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g), óxido de isobutileno (1,9 mL),

carbonato de potasio (0,6 g) y N,N-dimetilacetamida (5 mL) se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,76 g, 79%).

[0440]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (t, J = 7,4, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,67-1,80 (m, 2H), 3,00-3,11 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 7,32-7,52 (m, 6H), 7,63 (t, J = 7,6, 1H), 7,75 (d, J = 6,4, 1H), 7,92 (s, 1H)

[0441]

Ejemplo de referencia 22

4'-({4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0443]

A una mezcla de ácido {6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}acético (0,9 g), cloruro de oxalilo (0,22 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se añadió N,N-dimetilformamida (varias gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilacetamida (5 mL) y se añadió a una solución de N-metilbencen-1,2-diamina (1,2 mL) en N,N-dimetilacetamida (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A continuación, una mezcla del residuo obtenido en ácido acético (20 mL) se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,84 g, 78%).

[0444]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,3, 3H), 1,65-1,80 (m, 2H), 2,99-3,10 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 7,16-7,49 (m, 9H), 7,58-7,77 (m, 3H), 7,95 (s, 1H)

[0445]

Ejemplo de referencia 23

4'-[(4-etil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[0447]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), yoduro de etilo (0,38 mL), carbonato de potasio (0,13 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,55 g, 100%).

[0448]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,65 - 1,79 (m, 2 H), 2,98 - 3,09 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 4,33 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,34 - 7,53 (m, 6 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H),
7,94 (s, 1 H)

[0449]

Ejemplo de referencia 24

4'-{[4-(ciclopropilmetil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0451]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), (bromometil)ciclopropano (0,16 mL), carbonato de potasio (0,38 g) y N,N-dimetilacetamida (10 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se

diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,54 g, 93%).

[0452]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,49 - 0,60 (m, 4 H), 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,37 - 1,50 (m, 1 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H), 2,98 - 3,13 (m, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 4,13 - 4,19 (m, 2 H), 7,35 - 7,53 (m, 6 H), 7,57 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

[0453]

Ejemplo de referencia 25

4'-{[2-metil-4-(1-metiletil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0455]

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g), 2-yodopropano (0,4 mL), carbonato de potasio (0,55 g) y N,N-dimetilacetamida (10 mL) se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 28%).

[0456]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,56 - 1,78 (m, 8 H) 2,44 (s, 3 H) 2,90 - 3,01 (m, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 5,30 - 5,46 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1 H)

[0457]

Ejemplo de referencia 26

4'-{[4-(2-hidroxibutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0459]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 2-etiloxirano (1,17 mL), carbonato de potasio (0,38 g) y N,N-dimetilacetamida (10 mL) se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,45 g, 75%).

[0460]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,00 - 1,12 (m, 6 H), 1,52 - 1,81 (m, 4 H), 2,99- 3,10 (m, 2 H), 3,18 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,92 - 4,06 (m, 3 H), 4,28 - 4,47 (m, 2 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,57 - 7,69 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

[0461]

Ejemplo de referencia 27

4'-[(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[0463]

Una mezcla de 4'-[(2-ciclopropil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,18 g), yoduro de metilo (0,033 mL), carbonato de potasio (0,12 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 100%).

[0464]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,98 - 1,08 (m, 7 H), 1,64 - 1,79 (m, 2 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 2,95 - 3,04 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 4,01 (s, 2 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H)

[0465]

Ejemplo de referencia 28

4'-({4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0467]

A una suspensión (15 mL) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido [4-(1-metiletoxi)fenil]borónico (0,49 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,49 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 82%).

[0468]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,35 (s, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,71 - 1,89 (m, 2 H), 3,06 - 3,16 (m, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 4,51 - 4,63 (m, 1 H), 6,98 - 7,06 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,38 - 7,53 (m, 6 H), 7,58 -7,67 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H)

[0469]

Ejemplo de referencia 29

4-({6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}metil)benzoato de metilo

[0471]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (5 g), 4-(bromometil)benzoato de metilo (3,7

mL), carbonato de potasio (2,3 g) y N,N-dimetilformamida (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,8 g, 40%).

[0472]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,64 - 1,81 (m, 2 H), 2,97 - 3,09 (m, 2 H), 3,86 - 3,93 (m, 3 H), 4,04 (s, 2 H), 5,46 (s, 2 H), 7,33 - 7,53 (m, 6 H), 7,57 - 7,70 (m, 3 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,96 - 8,03 (m, 2 H)

[0473]

Ejemplo de referencia 30

4'-({4-[4-hidroximetilbencil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0475]

Una mezcla de 4-({6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}metil)benzoato de metilo (2,8 g), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (30 mL), tetrahidrofurano (30 mL) y metanol (30 mL) se agitó a 50 °C durante 3 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL), N-metilmorfolina (0,67 mL) y clorocarbonato de etilo (0,58 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -15 °C, se añadieron borhidruro de sodio (0,57 g) y metanol (10 mL) y la mezcla se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera

saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,86 g, 70%).

[0476]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,63 - 1,79 (m, 2 H), 2,96 - 3,08 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 7,28 - 7,52 (m, 8 H), 7,55 - 7,67 (m, 3 H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

[0477]

Ejemplo de referencia 31

4'-{[4-(4-formilbencilo)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0479]

Una mezcla de 4'-({4-[4-hidroximetilbencil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,3 g), dióxido de manganeso (7,0 g) y cloruro de metileno (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 96%).

[0480]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,65 - 1,83 (m, 2 H), 3,00 - 3,10 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 7,33 - 7,53 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,67 - 7,78 (m, 3 H), 7,81 - 7,88 (m, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H)

[0481]

Ejemplo de referencia 32

4'-({4-[4-(1-hidroxietil)bencil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0483]

4'-{[4-(4-Formilbencilo)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,3 g) se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL)

y bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 2,8 mL) se añadió a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 6 h. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,2 g, 90%).

[0484]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,63 - 1,76 (m, 2 H), 1,83 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 2,98 - 3,06 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,81 - 4,92 (m, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 7,31 - 7,51 (m, 8 H), 7,54 - 7,66 (m, 3 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

[0485]

Ejemplo de referencia 33

4'-({4-[4-(1-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)bencil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0487]

A una mezcla de 4'-({4-[4-(1-hidroxietil)bencil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,2 g), 2,6-lutidina (0,41 mL) y tetrahidrofurano (30 mL) se añadió trifluorometansulfonato de ter-butildimetilsililo (0,79 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,4 g, 100%).

[0488]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ -0,05 (s, 3 H), 0,03 (s, 3 H), 0,88 (s, 9 H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,36 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 2,96 - 3,07 (m, 2 H),

4,04 (s, 2 H), 4,84 (q, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,24 - 7,31 (m, 2 H), 7,33 - 7,55 (m, 8 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

[0489]

Ejemplo de referencia 34

4'-[(5-oxo-4,7-dipropil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[0491]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 1-yodopropano (0,16 mL), carbonato de potasio (0,38 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,5 g, 90%).

[0492]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,96 - 1,12 (m, 6 H) 1,65 - 1,78 (m, 2 H) 1,78 -1,94 (m, 2 H) 2,99 - 3,09 (m, 2 H) 4,04 (s, 2 H) 4,17 - 4,27 (m, 2 H) 7,35 - 7,52 (m, 6 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

[0493]

Ejemplo de referencia 35

4'-[(5-oxo-4-fenil-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[0495]

A una suspensión (20 mL) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,6 g), ácido fenilborónico (0,4 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,59 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,58 g, 80%).

[0496]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,72 - 1,90 (m, 2 H), 3,07 - 3,19 (m, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 7,35 - 7,67 (m, 12 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

[0497]

Ejemplo de referencia 36

4'-({2-metil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0499]

A una suspensión (40 mL) de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1 g), ácido [4-(1-metiletoxi)fenil]borónico (0,9 g), trietilamina (1 mL), piridina (2 mL) y tamices moleculares 4A (2 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,91 g) y la mezcla se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,55 g, 43%).

[0500]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,10 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 1,36 (s, 3 H), 1,72 - 1,85 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,98 - 3,16 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,48 - 4,65 (m, 1 H), 6,94 - 7,07 (m, 2 H), 7,22 - 7,35 (m, 2 H), 7,36 - 7,52 (m, 6 H), 7,61 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0501]

Ejemplo de referencia 37

4'-{[4-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0503]

A una suspensión (20 mL) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,6 g), ácido (2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)borónico (0,62 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,59 g) y la mezcla se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,86 g, 100%).

[0504]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,50 (s, 6 H), 1,72 - 1,89 (m, 2 H), 3,08 (s, 2 H), 3,09 - 3,18 (m, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,09 - 7,18 (m, 2 H), 7,37 - 7,52 (m, 6 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

[0505]

Ejemplo de referencia 38

3'-fluoro-4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[0507]

Una solución de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (8,9 g) y 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (25 g) en 1,2,4-triclorobenceno (120 mL) se agitó a 180 °C durante 16 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, acetato de etilo se añadió al residuo obtenido. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (11,8 g, 43%).

[0508]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,53 - 1,70 (m, 2 H) 2,90 - 3,01 (m, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 7,27 - 7,50 (m, 3 H) 7,55 - 7,68 (m, 2 H) 7,74 - 7,85 (m, 1 H) 7,92 - 7,99 (m, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 13,13 (s, 1 H)

[0509]

Ejemplo de referencia 39

4'-{[4-(2,4-dimetoxibencilo)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[0511]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1 g), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,3 g), tributilfosfina (1,6 mL), (2,4-dimetoxifenil)metanol (0,58 g) y tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,36 g, 26%).

[0512]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,64 - 1,80 (m, 2 H), 3,02 - 3,10 (m, 2 H), 3,76 (s, 6 H), 4,06 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 6,35 - 6,49 (m, 3 H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H), 7,36 - 7,49 (m, 3 H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

[0513]

Ejemplo de referencia 40

4'-{[4-(4-metoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0515]

A una suspensión (20 mL) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido (4-metoxifenil)borónico (0,41 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,49 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,64 g, 99%).

[0516]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,73 - 1,88 (m, 2 H), 3,06 - 3,20 (m, 2 H), 3,81 - 3,87 (m, 3 H), 4,07 (s, 2 H), 7,02 - 7,09 (m, 2 H), 7,32 - 7,51 (m, 8 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H)

[0517]

Ejemplo de referencia 41

3'-fluoro-4'-[(5-oxo-4-fenil-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[0519]

A una suspensión (20 mL) de 3'-fluoro-4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido fenilborónico (0,31 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,47 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,61 g, 100%).

[0520]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,73 - 1,88 (m, 2 H), 3,11 - 3,21 (m, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 7,21 - 7,31 (m, 2 H), 7,39 - 7,68 (m, 9 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

[0521]

Ejemplo de referencia 42

4'-{[4-(metoximetil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[0523]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), cloro(metoxi)metano (0,12 mL),

carbonato de potasio (0,36 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,38 g, 69%).

[0524]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,64 - 1,80 (m, 2 H), 3,03 - 3,12 (m, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 4,05 (s, 2 H), 5,67 (s, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 2 H), 7,36 - 7,50 (m, 3 H), 7,59 - 7,69 (m, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

[0525]

Ejemplo de referencia 43

3'-fluoro-4'-({4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0527]

A una suspensión (20 mL) de 3'-fluoro-4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido [4-(1-metiletoxi)fenil]borónico (0,46 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,47 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,59 g, 100%).

[0528]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,36 (d, J = 6,2 Hz, 6 H) 1,71 - 1,86 (m, 2 H) 3,10 - 3,20 (m, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 4,50 - 4,65 (m, 1 H) 6,97 - 7,07 (m, 2 H) 7,21 - 7,36 (m, 4 H) 7,40 - 7,55 (m, 3 H) 7,60 - 7,68 (m, 1 H) 7,76 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H)

[0529]

Ejemplo de referencia 44

2-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo

[0531]

Una solución de 3-oxoheptanoato de metilo (7 g) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (1,2 g) y tetrahidrofurano (80 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Y luego, se añadió 4'-(bromometil)-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (5,3 g) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se extrajo con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (7,3 g, 90%).

[0532]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,75 - 0,86 (m, 3 H), 1,10 - 1,47 (m, 4 H), 2,41 - 2,66 (m, 2 H), 3,03 - 3,22 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 4,22 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,14 - 8,01 (m, 7 H)

[0533]

Ejemplo de referencia 45

4'-({4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-butil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0535]

A una suspensión (15 mL) de 4'-[(7-butil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido [4-(1-metiletoxi)fenil]borónico (0,47 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,47 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,69 g, 100%).

[0536]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,35 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,45 - 1,57 (m, 2 H), 1,65 - 1,82 (m, 2 H), 3,07 - 3,19 (m, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 4,49 - 4,65 (m, 1 H), 6,98 - 7,05 (m, 2 H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H), 7,38 - 7,53 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

[0537]

Ejemplo de referencia 46

2-[(2'-ciano-3,5-difluorobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo

[0539]

Una solución de 3-oxoheptanoato de metilo (6 g) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (1 g) y tetrahidrofurano (50 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Y luego se añadió 4'-(bromometil)-3',5'-difluorobifenil-2-carbonitrilo (5,9 g) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se extrajo con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (7,2 g, 98%).

[0540]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,20 - 1,36 (m, 2 H), 1,49 - 1,62 (m, 2 H), 2,38 - 2,53 (m, 1 H), 2,54 - 2,67 (m, 1 H), 3,27 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,69 - 3,74 (m, 3 H), 3,91 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,02 - 7,12 (m, 2 H), 7,43 - 7,53 (m, 2 H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1 H)

[0541]

Ejemplo de referencia 47

4'-[(7-butil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]-3',5'-difluorobifenil-2-carbonitrilo

[0543]

Una solución de 4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,4 g) y 2-[(2'-ciano-3,5-difluorobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (10 g) en 1,2,4-triclorobenceno (50 mL) se agitó a 180 °C durante 6 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, acetato de etilo se añadió al residuo obtenido. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,5 g, 57%).

[0544]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,79 - 0,89 (m, 3 H), 1,29 - 1,51 (m, 4 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 7,29 - 7,40 (m, 2 H), 7,57 - 7,70 (m, 2 H), 7,75 - 7,84 (m, 1 H), 7,97 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 13,09 (s, 1 H)

[0545]

Ejemplo de referencia 48

4'-{[7-butil-4-(metoximetil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3',5'-difluorobifenil-2-carbonitrilo

[0547]

Una mezcla de 4'-[(7-butil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]-3',5'-difluorobifenil-2-carbonitrilo (0,88 g), cloro(metoxi)metano (0,19 mL), carbonato de potasio (0,58 g) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,77 g, 79%).

[0548]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,37 - 1,52 (m, 2 H), 1,53 - 1,70 (m, 2 H), 2,04 (s, 3 H), 3,03 - 3,13 (m, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 5,65 (s, 2 H), 7,01 - 7,14 (m, 2 H), 7,41 - 7,52 (m, 2 H), 7,60 - 7,71 (m, 1 H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H)

[0549]

Ejemplo de referencia 49

4'-({7-butil-4-[3-fluoro-4-metoxifenil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0551]

A una suspensión (15 mL) de 4'-[(7-butil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (0,44 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,47 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,78 g, 100%).

[0552]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,45 - 1,56 (m, 2 H), 1,66 - 1,79 (m, 2 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,06 (s, 2 H), 7,02 - 7,24 (m, 3 H), 7,37 - 7,52 (m, 6 H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

[0553]

Ejemplo de referencia 50

4'-({7-butil-4-[3-fluoro-4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0555]

A una suspensión (15 mL) de 4'-[(7-butil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido [3-fluoro-4-(1-metiletoxi)fenil]borónico (0,51 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,47 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el

compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,68 g, 98%).

[0556]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,40 (d, J = 6,1 Hz, 6 H), 1,45 - 1,59 (m, 2 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 4,52 - 4,67 (m, 1 H), 7,04 - 7,23 (m, 3 H), 7,38 - 7,52 (m, 6 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

[0557]

Ejemplo de referencia 51

4'-({4-[4-(1-metiletil)fenil]]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0559]

A una suspensión (15 mL) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido [4-(1-metiletil)fenil]borónico (0,49 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,49 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,63 g, 95%).

[0560]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,73 - 1,86 (m, 2 H), 2,92 - 3,04 (m, 1 H), 3,09 - 3,18 (m, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 7,31 - 7,50 (m, 10 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

[0561]

Ejemplo de referencia 52

4'-({4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0563]

A una suspensión (26 mL) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-

carbonitrilo (0,86 g), ácido (4-acetilfenil)borónico (0,83 g), trietilamina (0,86 mL), piridina (1,7 mL) y tamices moleculares 4A (1,7 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,84 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. Metil-litio (solución 2,2 M de éter dietílico, 0,94 mL) se añadió al residuo obtenido a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h y se extrajo con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y éter dietílico. La capa de éter dietílico se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,47 g, 41%).

[0564]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,61 (s, 6 H) 1,74 - 1,83 (m, 2 H) 3,10 - 3,18 (m, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 7,38 - 7,77 (m, 12 H) 7,87 (s, 1 H)

[0565]

Ejemplo de referencia 53

4'-{[4-(3-metoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0567]

A una suspensión (15 mL) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido (3-metoxifenil)borónico (0,41 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,49 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,65 g, 100%).

[0568]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,70 - 1,89 (m, 2 H), 3,07 - 3,19 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,07 (s, 2 H), 6,95 (s, 1 H), 6,97 - 7,07 (m, 2 H), 7,35 - 7,52 (m, 7 H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H)

[0569]

Ejemplo de referencia 54

4'-{[4-(3,4-dimetoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0571]

A una suspensión (15 mL) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (0,49 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,49 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,58 g, 85%).

[0572]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,67 - 1,90 (m, 2 H), 3,06 - 3,18 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,07 (s, 2 H), 6,90 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,96 - 7,05 (m, 2 H), 7,36 - 7,51 (m, 6 H), 7,63 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H)

[0573]

Ejemplo de referencia 55

4'-({4-[4-(1-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0575]

A una suspensión (19 mL) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,65 g), ácido (4-acetilfenil)borónico (0,63 g), trietilamina (0,65 mL), piridina (1,3 mL) y tamices moleculares 4A (1,3 g) en diclorometano se añadió acetato de

cobre (II) (0,64 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en metanol (15 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,059 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL), se añadieron 2,6-lutidina (0,14 mL) y trifluorometansulfonato de ter-butil(dimetil)sililo (0,26 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,49 g, 45%).

[0576]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,03 (s, 3 H), 0,09 (s, 3 H), 0,93 (s, 9 H), 1,13 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,44 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,76 - 1,87 (m, 2 H), 3,10 - 3,18 (m, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 4,95 (q, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,35 - 7,55 (m, 10 H), 7,59 -7,67 (m, 1 H), 7,76 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H)

[0577]

Ejemplo de referencia 56

4'-{[4-(4-fluorofenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0579]

A una suspensión (15 mL) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (0,38 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II)

(0,49 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,57 g, 91%).

[0580]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,73 - 1,88 (m, 2 H), 3,04 - 3,18 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 7,16 - 7,29 (m, 2 H), 7,36 - 7,53 (m, 8 H), 7,57 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H)

[0581]

Ejemplo de referencia 57

4'-{[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0583]

A una suspensión (15 mL) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (0,45 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,49 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,6 g, 90%).

[0584]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,71 - 1,84 (m, 2 H) 3,04 - 3,19 (m, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,07 (s, 2 H) 7,03 - 7,28 (m, 3 H) 7,37 - 7,53 (m, 6 H) 7,56 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,8 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H)

[0585]

Ejemplo de referencia 58

4'-{[5-oxo-7-propil-4-(tiofen-3-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0587]

A una suspensión (15 mL) de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), ácido tiofen-3-ilborónico (0,35 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,49 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,52 g, 85%).

[0588]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,70 - 1,87 (m, 2 H) 3,06 - 3,16 (m, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 7,22 - 7,32 (m, 1 H) 7,37 - 7,52 (m, 7 H) 7,57 -7,67 (m, 2 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H)

[0589]

Ejemplo de referencia 59

4'-{[2-metil-4-(1-metilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0591]

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), 2-yodobutano (1,4 mL), carbonato de potasio (1 g) y N,N-dimetilacetamida (15 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,36 g, 22%).

[0592]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 (t, J = 3,4 Hz, 3 H), 1,63 - 1,79 (m, 2 H), 1,88 - 2,02 (m, 1 H), 2,15 - 2,32 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,90 - 3,02 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 5,02 -

5,19 (m, 1 H), 7,30 - 7,37 (m, 2 H), 7,39 - 7,51 (m, 4 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0593]

Ejemplo de referencia 60

4'-({2-metil-4-[(1-metilciclopropil)metil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0595]

A una solución de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), (1-metilciclopropil)metanol (0,44 g) y tributilfosfina (1,9 mL) en THF (100 mL) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,9 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,36 g, 21%).

[0596]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,30 - 0,36 (m, 2 H), 0,76 - 0,84 (m, 2 H), 0,99- 1,10 (m, 6 H), 1,64 - 1,80 (m, 2 H), 2,41 - 2,46 (m, 3 H), 2,93 - 3,04 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 7,32 - 7,51 (m, 6 H), 7,56 - 7,65 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1 H)

[0597]

Ejemplo de referencia 61

4'-{[4-(3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-2,2-dimetilpropil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0599]

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (5 g), (3-bromo-2,2-dimetilpropoxi)(ter-butil)dimetilsilano (4,7 mL), carbonato de cesio (8,1 g) y N,N-dimetilacetamida (50 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó

con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2 g, 28%).

[0600]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ -0,02 (s, 6 H), 0,86 (s, 9 H), 0,98 (s, 6 H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,65 - 1,78 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 7,32 - 7,51 (m, 6 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1 H)

[0601]

Ejemplo de referencia 62

4'-({2-metil-5-oxo-4-[(1-fenilciclopropil)metil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0603]

A una solución de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), (1-fenilciclopropil)metanol (0,87 g) y tributilfosfina (2 mL) en THF (100 mL) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,43 g, 21%).

[0604]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (d, J = 1,5 Hz, 4 H), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,66 - 1,77 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 3,06 - 3,15 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 7,11 - 7,32 (m, 7 H), 7,37 - 7,49 (m, 4 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,72 - 7,80 (m, 1 H)

[0605]

Ejemplo de referencia 63

4'-{[4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0607]

Una mezcla de 4'-{[4-(3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-2,2-dimetilpropil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 4 mL) y tetrahidrofurano (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,98 g, 79%).

[0608]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,98 (s, 6 H) 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,65 - 1,79 (m, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,95 - 3,03 (m, 2 H) 3,10 (d, J = 7,6 Hz, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,05 - 4,26 (m, 2 H) 5,31 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,31 - 7,51 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1 H)

[0609]

Ejemplo de referencia 64

4'-{[4-(ciclohex-2-en-1-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0611]

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (5 g), hidruro de sodio (0,62 g) y N,N-dimetilformamida (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, 3-bromociclohexeno (1,8 mL) se añadió y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y

el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1 g, 17%).

[0612]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,53 - 2,57 (m, 11 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 3,93 - 4,07 (m, 2 H) 5,57 - 5,95 (m, 3 H) 7,32 - 7,51 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0613]

Ejemplo de referencia 65

4'-{[4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0615]

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (3 g), 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (1,1 mL), carbonato de potasio (2,1 g) y N,N-dimetilformamida (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,53 g, 15%).

[0616]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,31 (s, 9 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 7,31 - 7,36 (m, 2 H), 7,38 - 7,50 (m, 4 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0617]

Ejemplo de referencia 66

4'-{[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0619]

A una solución (10 mL) de 4'-{[4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,4 g) en metanol se añadió borhidruro de sodio (0,017 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,2 g, 84%).

[0620]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,01 - 1,09 (m, 12 H), 1,65 - 1,77 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,93 - 3,04 (m, 2 H), 3,58 - 3,68 (m, 2 H), 3,94 - 4,18 (m, 3 H), 4,65 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 7,30 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0621]

Ejemplo de referencia 67

4'-{[4-(2-metoxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0623]

Una mezcla de 4'-{[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), hidruro de sodio (0,03 g) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a 0 °C durante 10 min, se añadió yoduro de metilo (0,046 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,22 g, 72%).

[0624]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,98 - 1,10 (m, 12 H), 1,66 - 1,79 (m, 2 H), 2,42 - 2,48 (m, 3 H), 2,95 - 3,08 (m, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 3,52 (dd, J = 9,9, 3,1 Hz, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 4,21 (dd, J = 13,1, 3,1 Hz, 1 H), 4,48 (dd, J = 13,0, 10,0 Hz, 1 H), 7,33 - 7,49 (m, 6 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0625]

Ejemplo de referencia 68

4'-{[4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3,3-dimetilbutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0627]

A una mezcla de 4'-{[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,9 g), 2,6-lutidina (0,32 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió trifluorometansulfonato de ter-butil(dimetil)sililo (0,64 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,9 g, 81%).

[0628]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ -0,78 (s, 3 H), -0,06 (s, 3 H), 0,78 (s, 9 H), 0,98 - 1,08 (m, 12 H), 1,62 - 1,78 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,90 - 3,10 (m, 2 H), 3,95 - 4,08 (m, 3 H), 4,20 - 4,28 (m, 1 H), 4,33 - 4,46 (m, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,57 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1 H)

[0629]

Ejemplo de referencia 69

4'-({2-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0631]

A una solución de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), (3-metiloxetan-3-il)metanol (0,6 g) y tributilfosfina (1,9 mL) en THF (80 mL) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,9 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,03 g, 16%).

[0632]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 1,66 - 1,79 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,95 - 3,04 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,29 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 4,81 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 7,31 - 7,51 (m, 6 H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H)

[0633]

Ejemplo de referencia 70

5-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0635]

A una solución (40 mL) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (3 g) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (3,7 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (9,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,79 g, 14%).

[0636]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 - 1,48 (m, 2 H), 1,76 - 1,88 (m, 2 H), 1,96 - 2,21 (m, 2 H), 3,26 - 3,37 (m, 3 H), 3,37 -

3,53 (m, 1 H), 3,79 - 3,88 (m, 2 H), 5,38 - 6,41 (m, 1 H), 11,54 - 12,39 (m, 1 H)

[0637]

Ejemplo de referencia 71

4'-{[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0639]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,87 g) y 5-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,3 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,37 g, 48%).

[0640]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,62 - 1,80 (m, 4 H), 2,45 (s, 3 H), 2,92 - 3,10 (m, 4 H), 3,54 (t, J = 12,1 Hz, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 5,18 - 5,31 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0641]

Ejemplo de referencia 72

N-(2-metoxi-1-metiletil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0643]

A una solución (40 mL) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,5 g) y 1-metoxipropan-2-ona (2,7 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (8,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,4 g, 32%).

[0644]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,97 - 2,22 (m, 2 H), 3,11 - 3,39 (m, 6 H), 3,65 (br. s., 1 H), 5,14 - 6,14 (m, 1 H), 11,49 - 12,35 (m, 1 H)

[0645]

Ejemplo de referencia 73

4'-{[4-(2-metoxi-1-metiletil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0647]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,84 g) y N-(2-metoxi-1-metiletil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,4 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,63 g, 52%).

[0648]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,55 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,65 - 1,79 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,60 (dd, J = 10,1, 5,4 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,33 (t, J = 9,9 Hz, 1 H), 5,44 (br. s., 1 H), 7,31 - 7,51 (m, 6 H), 7,56 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0649]

Ejemplo de referencia 74

N-ciclobutil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0651]

A una solución (30 mL) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,5 g) y ciclobutanona (2,1 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (8,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,4 g, 61%).

[0652]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,46 - 1,68 (m, 2 H), 1,75 - 2,31 (m, 7 H), 3,83 - 4,00 (m, 1 H), 5,67 - 6,69 (m, 1 H), 11,57 - 12,40 (m, 1 H)

[0653]

Ejemplo de referencia 75

4'-[(4-ciclobutil-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[0655]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,8 g) y N-ciclobutil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,4 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,63 g, 52%).

[0656]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,63 - 2,05 (m, 4 H), 2,22 - 2,34 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,14 - 3,31 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 5,42 - 5,59 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,68 - 7,77 (m, 1 H)

[0657]

Ejemplo de referencia 76

4'-{[2-metil-5-oxo-4-(2-oxopropil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0659]

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (3 g), hidruro de sodio (0,47 g) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió 1-cloropropan-2-ona (0,75 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y

el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,49 g, 14%).

[0660]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,63 - 1,80 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 7,31 - 7,50 (m, 6 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1 H)

[0661]

Ejemplo de referencia 77

4'-{[4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}propil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0663]

Una mezcla de 4'-{[2-metil-5-oxo-4-(2-oxopropil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,49 g), borhidruro de sodio (0,063 g) y metanol (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y se añadieron 2,6-lutidina (0,19 mL) y trifluorometansulfonato de ter-butil(dimetil)sililo (0,38 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,52 g, 85%).

[0664]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ -0,78 (s, 3 H) - 0,06 (s, 3 H) 0,78 (s, 9 H) 0,99 - 1,11 (m, 3 H) 1,61 (s, 3 H) 1,63 - 1,81 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,90 - 3,09 (m, 2 H) 3,94 - 4,08 (m, 3 H) 4,20 - 4,30 (m, 1 H) 4,32 - 4,46 (m, 1 H) 7,35 -

7,51 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0665]

Ejemplo de referencia 78

4'-{[4-(2-ciclohexil-2-hidroxietil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0667]

A una mezcla de ciclohexancarbaldehído (2,9 g), diyodometano (2,5 mL) y tetrahidrofurano (80 mL) se añadió metil-litio (solución 2,1 M de éter dietílico, 25 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa de éter dietílico se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 mL), se añadieron 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (4 g) y carbonato de potasio (2,9 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con hidrógeno-sulfato de potasio al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,64 g, 12%).

[0668]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,16 - 1,31 (m, 4 H), 1,62 - 1,93 (m, 6 H), 2,42 (s, 3 H), 2,95 - 3,03 (m, 2 H), 3,47 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 3,95 - 4,08 (m, 2 H), 4,24 (dd, J = 13,9, 9,0 Hz, 1 H), 4,52 (dd, J = 13,8, 2,3 Hz, 1 H), 7,32 - 7,50 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0669]

Ejemplo de referencia 79

4'-{[4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-2-ciclohexiletil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0671]

A una solución (15 mL) de 4'-{[4-(2-ciclohexil-2-hidroxietil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,64 g) en tetrahidrofurano se añadieron 2,6-lutidina (0,22 mL) y trifluorometansulfonato de terbutil(dimetil)sililo (0,43 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,52 g, 75%).

[0672]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ -0,48 (s, 3 H), -0,06 (s, 3 H), 0,74 (s, 9 H), 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,12 - 1,24 (m, 4 H), 1,62 - 1,92 (m, 8 H), 2,42 (s, 3 H), 2,92 - 3,09 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,08 - 4,22 (m, 3 H), 4,31 - 4,41 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,71 - 7,78 (m, 1 H)

[0673]

Ejemplo de referencia 80

4'-formil-3'-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitrilo

[0675]

Una mezcla de 4-bromo-2-(trifluorometil)benzaldehído (9 g), ácido 2-ciano-fenilbórico (9,5 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (2,9 g), bromuro de tetrabutilamonio (1,15 g), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (30 mL) y tolueno (100 mL) se agitó a 100 °C durante la noche bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,2 g, 32%).

[0676]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,54 - 7,63 (m, 2 H), 7,69 - 7,80 (m, 1 H), 7,81- 7,89 (m, 1 H), 7,89 - 7,97 (m, 2 H), 8,27 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 10,46 (s, 1 H)

[0677]

Ejemplo de referencia 81

4'-(hidroximetil)-3'-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitrilo

[0679]

A una solución (50 mL) de 4'-formil-3'-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitrilo (3,2 g) en metanol se añadió borhidruro de sodio (0,66 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,1 g, 95%).

[0680]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,97 (s, 2 H), 7,46 - 7,56 (m, 2 H), 7,65 - 7,73 (m, 1 H), 7,77 - 7,84 (m, 3 H), 7,87 - 7,93 (m, 1 H)

[0681]

Ejemplo de referencia 82

2-{[2'-ciano-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]metil}-3-oxohexanoato de etilo

[0683]

Una mezcla de 4'-(hidroximetil)-3'-(trifluorometil)bifenil-2-carbonitrilo (3,1 g), tetrabromuro de carbono (4,2 g), trifenilfosfina (3,4 g) y acetonitrilo (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una columna de gel de sílice. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL) y la mezcla se añadió a una mezcla de 3-oxohexanoato de etilo (3,7 g), hidruro de sodio (0,6 g) y tetrahidrofurano (70 mL) agitado a 0 °C durante 30 min previamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N (50

mL) y el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo y la capa obtenida de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (1,1 g, 24%).

[0684]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,53 - 1,65 (m, 2 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 2,52 - 2,65 (m, 1 H), 3,34 - 3,50 (m, 2 H), 3,87 (dd, J = 7,7, 6,6 Hz, 1 H), 4,12 - 4,23 (m, 2 H), 7,43 - 7,54 (m, 3 H), 7,63 - 7,72 (m, 2 H), 7,75 - 7,82 (m, 2 H)

[0685]

Ejemplo de referencia 83

5-metil-N-(1-metilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0687]

A una solución (50 mL) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (5 g) y butan-2-ona (5,5 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (16 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,8 g, 61%).

[0688]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,29 - 1,58 (m, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 3,28 - 3,45 (m, 1 H), 5,81 (br. s., 1 H), 11,70 (br. s., 1 H)

[0689]

Ejemplo de referencia 84

5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0691]

Una mezcla de ácido metoxiacético (15 g), sulfato de aminoguanidina (21 g) y 1,2,4-triclorobenceno (20 mL) se agitó a 200 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió

en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con n-butanol. La capa obtenida de n-butanol se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (15 g, 75%).

[0692]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,24 (s, 3 H), 4,16 (s, 2 H), 5,81 (br. s., 2 H), 11,95 (br. s., 1 H)

[0693]

Ejemplo de referencia 85

5-(metoximetil)-N-(1-metilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0695]

A una solución (5 mL) de 5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,3 g) y butan-2-ona (0,25 mL) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (0,6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 45%).

[0696]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,34 - 1,57 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 5,21 - 6,29 (m, 1 H), 11,74 - 12,79 (m, 1 H)

[0697]

Ejemplo de referencia 86

4'-{[2-(metoximetil)-4-(1-metilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0699]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,75 g) y 5-(metoximetil)-N-(1-metilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,2 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla

de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 41%).

[0700]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,86 (t, J = 7,44 Hz, 3 H) 1,03 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,55 - 1,63 (m, 3 H) 1,65 - 1,78 (m, 2 H) 1,89 - 2,03 (m, 1 H) 2,18 - 2,33 (m, 1 H) 2,95 - 3,05 (m, 2 H) 3,50 (s, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 5,09 - 5,20 (m, 1 H) 7,31 - 7,51 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,54 Hz, 1 H)

[0701]

Ejemplo de referencia 87

4'-{[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0703]

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,91 g), 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (1,2 mL), carbonato de cesio (3,8 g) y N,N-dimetilacetamida (20 mL) se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,76 g, 65%).

[0704]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,66 - 1,81 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,97 - 3,07 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,36 - 4,46 (m, 1 H), 4,49 - 4,59 (m, 1 H), 4,62 - 4,73 (m, 1 H), 4,82 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,31 - 7,52 (m, 6 H), 7,56 - 7,68 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0705]

Ejemplo de referencia 88

3'-fluoro-4'-{[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0707]

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1 g) y 5-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,43 g, 65%).

[0708]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,58 - 1,77 (m, 4 H) 2,44 (s, 3 H) 2,93 - 3,10 (m, 4 H) 3,56 (t, J = 11,9 Hz, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 4,06 - 4,19 (m, 2 H) 5,17 - 5,31 (m, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 7,32 - 7,51 (m, 3 H) 7,60 - 7,69 (m, 1 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H)

[0709]

Ejemplo de referencia 89

N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0711]

A una solución (70 mL) de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (3,7 g) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (5,2 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (14 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,92 g, 10%).

[0712]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,32 - 1,51 (m, 2 H) 1,76 - 1,91 (m, 2 H) 3,27 - 3,55 (m, 4 H) 3,78 - 3,91 (m, 2 H) 5,57 - 6,60 (m, 1 H) 7,28 - 8,11 (m, 1 H) 11,97 - 12,91 (m, 1 H)

[0713]

Ejemplo de referencia 90

4'-{[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0715]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1 g) y N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,3 g, 44%).

[0716]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,61 - 1,78 (m, 4 H), 2,92 - 3,08 (m, 4 H), 3,48 - 3,60 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,08 - 4,16 (m, 2 H), 5,24 - 5,36 (m, 1 H), 7,35 - 7,51 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H)

[0717]

Ejemplo de referencia 91

N-(2-metoxiciclohexil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0719]

A una solución (50 mL) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,5 g) y 2-metoxiciclohexanona (3,9 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (8,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,8 g, 51%).

[0720]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,30 - 2,03 (m, 9 H) 2,30 (s, 3 H) 3,34 (s, 3 H) 3,44 - 3,51 (m, 1 H) 3,56 - 3,67 (m, 1 H) 4,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H)

[0721]

Ejemplo de referencia 92

4'-{[4-(2-metoxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0723]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,83 g) y N-(2-metoxiciclohexil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,27 g, 46%).

[0724]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,32 - 2,14 (m, 9 H) 2,41 - 2,47 (m, 3 H) 2,95 - 3,04 (m, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,38 - 3,52 (m, 1 H) 3,73 (br. s., 1 H) 3,91 - 4,09 (m, 2 H) 4,85 - 4,94 (m, 1 H) 7,33 - 7,50 (m, 6 H) 7,55 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0725]

Ejemplo de referencia 93

4'-{[4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-1-metilpropil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0727]

A una solución (50 mL) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,8 g) y 3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}butan-2-ona (4,4 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (5,8 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido y 2-{[2'-ciano-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]metil}-3-oxohexanoato de etilo (2,3 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el

compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,27 g, 14%).

[0728]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,10 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H), 0,85 - 1,08 (m, 15 H), 1,54 - 1,76 (m, 5 H), 2,36 - 2,47 (m, 4 H), 2,91 - 3,00 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,64 - 4,77 (m, 1 H), 7,30 - 7,54 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H)

[0729]

Ejemplo de referencia 94

3'-fluoro-4'-{[4-(2-metoxi-1-metiletil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0731]

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1 g) y N-(2-metoxi-1-metiletil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,28 g, 40%).

[0732]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,52 - 1,60 (m, 5 H) 1,62 - 1,75 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,59 (dd, J = 10,1, 5,2 Hz, 1 H) 4,01 (s, 1 H) 4,34 (t, J = 9,8 Hz, 1 H) 5,36 - 5,51 (m, 1 H) 7,20 - 7,34 (m, 4 H) 7,40 - 7,49 (m, 2 H) 7,60 - 7,67 (m, 1 H) 7,72 - 7,77 (m, 1 H)

[0733]

Ejemplo de referencia 95

5-metil-N-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0735]

A una solución (50 mL) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,5 g) y tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona (3,6 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (8,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en

hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,4 g, 48%).

[0736]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,44 - 1,59 (m, 2 H), 1,98 - 2,21 (m, 5 H), 2,54 - 2,67 (m, 4 H), 3,21 - 3,34 (m, 1 H), 5,44 - 6,42 (m, 1 H), 11,53 - 12,35 (m, 1 H)

[0737]

Ejemplo de referencia 96

3'-fluoro-4'-{[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0739]

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,5 g) y 5-metil-N-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,4 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,54 g, 27%).

[0740]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 1,98 - 2,07 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,66 - 2,80 (m, 2 H), 2,84 - 3,13 (m, 6 H), 3,99 (s, 2 H), 4,88 - 5,06 (m, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,41 - 7,51 (m, 2 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1 H)

[0741]

Ejemplo de referencia 97

3'-fluoro-4'-{[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0743]

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,1 g) y N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C

durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,57 g, 81%).

[0744]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,62 - 1,79 (m, 4 H), 2,90 - 3,10 (m, 4 H), 3,55 (td, J = 12,0, 1,8 Hz, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,08 - 4,17 (m, 2 H), 5,30 (tt, J = 12,2, 4,1 Hz, 1 H), 7,23 - 7,28 (m, 2 H), 7,36 - 7,51 (m, 3 H), 7,63 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H)

[0745]

Ejemplo de referencia 98

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]propanoato de ter-butilo

[0747]

A una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (233 g), 2-bromopropanoato de ter-butilo (301 g), tolueno (1,7 L) e hidróxido de sodio al 50% (1,7 L) se añadió hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio (16,3 g) y la mezcla se agitó con la temperatura interna mantenida a menos de 30 °C durante 16 h. Se añadió agua (1 L) lentamente bajo enfriamiento con hielo y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (1,0 L). Los extractos combinados se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 3 M (1 L) y salmuera (1 L), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (283 g, 96%).

[0748]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz□3 H), 1,20 - 1,47 (m, 14 H), 1,56 - 1,75 (m, 4 H), 1,99 - 2,17 (m, 2 H), 2,46 - 2,64 (m, 2 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,27 - 3,39 (m, 1 H), 3,95 - 4,08 (m, 3 H), 4,81 - 4,95 (m, 1 H), 7,11 - 7,67

(m, 5 H), 7,75 - 7,84 (m, 1 H), 7,96 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

[0749]

Ejemplo de referencia 99

4'-({4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[0751]

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (2,1 g) y N-[(2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina (0,6 g) se agitó a 250 °C durante 30 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,33 g, 23%).

[0752]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,63 - 1,76 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H), 2,58 (q, J = 12,4 Hz, 2 H), 2,95 - 3,03 (m, 2 H), 3,56 - 3,70 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 5,16 - 5,36 (m, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,41 - 7,52 (m, 2 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 1 H)

[0753]

Ejemplo de referencia 100

4'-({4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[0755]

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (2,1 g) y N-[(2R, 6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina (0,6 g) se agitó a 250 °C durante 30 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,052 g, 4%).

[0756]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,63 - 1,76 (m, 4 H), 2,43 (s, 3 H), 2,47 - 2,58 (m, 2 H), 2,93 - 3,01 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,19 - 4,32 (m, 2 H), 5,33 - 5,47 (m, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 2 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,73 - 7,79 (m, 1 H)

[0757]

Ejemplo de referencia 101

N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0759]

Una mezcla de tetrahidro-2H-piran-3-ol (2,7 g), dicromiato de piridinio (15 g), tamices moleculares 4A (15 g) y tetrahidrofurano (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (200 mL), el material insoluble se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en ácido acético (20 mL), se añadieron 1H-1,2,4-triazol-3-amina (1,1 g) y cianoborhidruro de sodio (4,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,19 g, 9%).

[0760]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,33 - 1,57 (m, 2 H), 1,61 - 1,74 (m, 1 H), 1,88 - 2,02 (m, 1 H), 2,95 - 3,14 (m, 1 H), 3,32 (s, 1 H), 3,35 - 3,49 (m, 1 H), 3,64 - 3,75 (m, 1 H), 3,77 - 3,91 (m, 1 H), 5,37 - 6,61 (m, 1 H), 7,21 - 8,18 (m, 1 H), 11,88 - 12,86 (m, 1 H)

[0761]

Ejemplo de referencia 102

3'-fluoro-4'-{[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0763]

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,42 g) y N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,1 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 60%).

[0764]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,64 - 1,97 (m, 5 H), 2,75 - 2,93 (m, 1 H), 2,99 - 3,08 (m, 2 H), 3,47 - 3,56 (m, 1 H), 3,85 - 4,04 (m, 4 H), 4,45 (t, J = 10,6 Hz, 1 H), 5,17 - 5,30 (m, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 7,34 - 7,50 (m, 3 H), 7,60 - 7,69 (m, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

[0765]

Ejemplo de referencia 103

N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0767]

El triacetoxiborhidruro de sodio (32,4 g) se añadió gradualmente a una solución (150 mL) de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (10,0 g) y 1,4-ciclohexandiona monoetilencetal (19,1 g) en ácido acético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo 3 veces con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se solidificó con éter diisopropílico y el sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (15,6 g).

[0768]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 - 1,57 (m, 4 H), 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 1,74 - 1,90 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 3,84 (s, 4 H), 6,03 (br. s., 1 H), 11,88 (br. s., 1 H)

[0769]

Ejemplo de referencia 104

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[0771]

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,5 g) y N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,5 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,32 g, 28%).

[0772]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,64 - 1,97 (m, 5 H), 2,74 - 2,94 (m, 1 H), 2,96 - 3,07 (m, 2 H), 3,51 (td, J = 11,5, 2,8 Hz, 1 H), 3,84 - 4,03 (m, 6 H), 3,84 - 4,03 (m, 4 H), 4,45 (t, J = 10,6 Hz, 1 H), 5,15 - 5,31 (m, 1 H), 7,34 - 7,53 (m, 6 H), 7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,91
(s, 1 H)

[0773]

Ejemplo de referencia 105

4'-{[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0775]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,37 g) y N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,088 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,15 g, 63%).

[0776]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,64 - 1,97 (m, J = 15,4, 7,6, 7,4, 7,4 Hz, 5 H), 2,74 - 2,94 (m, 1 H), 2,96 - 3,07 (m, 2 H), 3,51 (td, J = 11,5, 2,8 Hz, 1 H), 3,84 - 4,03 (m, 6 H), 3,84 - 4,03 (m, 4 H), 4,45 (t, J = 10,6 Hz, 1 H), 5,15 - 5,31 (m, 1 H), 7,34 - 7,53 (m, 6 H),

7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

[0777]

Ejemplo de referencia 106

4'-{[5-oxo-7-butil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0779]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (1,3 g) y N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,3 g) se agitó a 250 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,52 g, 62%).

[0780]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,41 - 1,54 (m, 2 H), 1,59 - 1,73 (m, 4 H), 2,91 - 3,10 (m, 4 H), 3,54 (t, J = 11,0 Hz, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 5,21 - 5,40 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H)

[0781]

Ejemplo de referencia 107

3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (tiempo de retención: corto)

[0783]

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]propanoato de ter-butilo (548 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2,7 L) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 3,5 L) con la temperatura interna mantenida a menos de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h y se dividió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio (600 mL), agua (600 mL) y acetato de etilo (500 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 L). Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada (1 L), se secaron

sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un racemato (428 g, 84%).

El racemato (500 g) obtenido por medio del método antes mencionado se resolvió usando una columna quiral para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (199 g, 99%ee, 40%).

[0784]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,90 - 1,11 (m, 12 H), 1,16 - 1,39 (m, 2 H), 1,54 - 1,75 (m, 4 H), 1,94 - 2,14 (m, 2 H), 2,47 - 2,68 (m, 2 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 3,24 (q, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,30 - 3,44 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 4,06 (s, 1 H), 4,80 - 4,97 (m, 1 H), 7,26 - 7,39 (m, 2 H), 7,41 - 7,50 (m, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 2 H), 7,75 - 7,83 (m, 1 H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

Análisis de exceso enantiomérico

columna: CHIRALPAK IA 4,6 mm ID×250 mmL

fase móvil: n-Hex/IPA = 90/10 (v/v)

tasa de flujo: 1,0 mL/min

temperatura: 40 °C

detección: UV 254 nm

concentración: 1 mg/mL (n-Hex/IPA = 90/10)

volumen de inyección: 0,01 mL

tiempo de retención: 19,5 min

[0785]

Ejemplo de referencia 108

4'-({4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0787]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (2,5 g) y N-[(2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-1,2,4-triazol-5-amina (0,7 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,53 g, 31%).

[0788]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 6 H), 1,65 - 1,78 (m, 4 H), 2,46 - 2,64 (m, 2 H), 2,97 - 3,10 (m, 2 H), 3,56 - 3,72 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,24 - 5,39 (m, 1 H), 7,32 - 7,53 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H)

[0789]

Ejemplo de referencia 109

4'-({4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0791]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (2,5 g) y N-[(2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-1,2,4-triazol-5-amina (0,7 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,098 g, 6%).

[0792]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,64 - 1,80 (m, 4 H), 2,47 - 2,64 (m, 2 H), 2,97 - 3,07 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,20 - 4,34 (m, 2 H), 5,40 - 5,53 (m, 1 H), 7,33 - 7,53 (m, 6 H), 7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

[0793]

Ejemplo de referencia 110

4'-{[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0795]

Una mezcla de tetrahidrofuran-3-ol (5 g), dicromiato de piridinio (32 g), tamices moleculares 4A (32 g) y tetrahidrofurano (400 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (400 mL), el material insoluble se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en ácido acético (30 mL), se añadieron

1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,4 g) y cianoborhidruro de sodio (9 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,8 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,18 g, 1%).

[0796]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,65 - 1,80 (m, 2 H) 2,22 - 2,41 (m, 1 H) 2,51 - 2,68 (m, 1 H) 2,98 - 3,09 (m, 2 H) 3,89 - 4,13 (m, 5 H) 4,29 - 4,45 (m, 1 H) 5,77 - 5,91 (m, 1 H) 7,34 - 7,51 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 1 H) 7,95 (s, 1 H)

[0797]

Ejemplo de referencia 111

N-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0799]

Una mezcla de 2-metiltetrahidro-2H-piran-4-ol (3,5 g), dicromiato de piridinio (34 g), tamices moleculares 4A (20 g) y tetrahidrofurano (300 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (300 mL), el material insoluble se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en ácido acético (30 mL), se añadieron 1H-1,2,4-triazol-3-amina (1,7 g) y cianoborhidruro de sodio (8,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión

reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2 g, 54%).

[0800]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99 - 1,15 (m, 3 H), 1,21 - 1,94 (m, 3 H), 3,28 - 3,90 (m, 4 H), 6,39 - 6,80 (m, 1 H), 7,21 - 8,09 (m, 1 H), 11,83 - 12,88 (m, 1 H)

[0801]

Ejemplo de referencia 112

4'-{[4-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0803]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,2 g) y N-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,3 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,43 g, 56%).

[0804]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,21 - 1,83 (m, 9 H) 2,52 - 3,19 (m, 4 H) 3,53 - 4,45 (m, 4 H) 5,23 - 5,65 (m, 1 H) 7,34 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

[0805]

Ejemplo de referencia 113

4'-{[7-butil-4-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0807]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (1,2 g) y N-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,3 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de 4 tipos de isómeros (0,49 g, 62%).

[0808]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,23 - 1,29, 1,38 - 1,42 (m, 3 H combinados), 1,42 - 1,78 (m, 6 H), 2,55 - 2,71, 2,78 - 3,19 (m, 4 H combinados), 3,54 - 3,70, 3,84 - 3,91 (m, 2 H combinados), 4,02 (s, 2 H), 4,08 - 4,17, 4,33- 4,45 (m, 1 H combinado), 5,23 - 5,40, 5,51 - 5,66 (m, 1 H combinado), 7,34 - 7,53(m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

La mezcla isomérica obtenida se sometió a las siguientes condiciones para dar 4 tipos de isómeros individuales [tR1 (148 mg), tR^2 (57 mg), tR3 (141 mg), tR4 (58 mg), tiempo de retención dispuesto en orden ascendente].

columna: CHIRALPAK AD (IL001) 50 mm ID×500 mmL

fase móvil: n-Hex/IPA = 900/100 (v/v)

tasa de flujo: 75 ml/min

temperatura: 30 °C

detección: UV 220 nm

concentración: 0,5 mg/ml (n-Hex/IPA = 900/100)

volumen de inyección: 50 ml

carga: 25 mg

tiempo del ciclo: 95 min

[0809]

Ejemplo de referencia 114

4'-{[7-butil-2-metil-5-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0811]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (1,2 g) y 5-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,3 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,52 g, 66%).

[0812]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,38 - 1,52 (m, 2 H) 1,58 - 1,70 (m, 4 H) 2,44 (s, 3 H) 2,93 - 3,10 (m, 4 H) 3,53 (t, J = 12,2 Hz, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,05 - 4,15 (m, 2 H) 5,17 - 5,33 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,57 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0813]

Ejemplo de referencia 115

N-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0815]

Una mezcla de 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (5 g), dicromiato de piridinio (22 g), tamices moleculares 4A (22 g) y tetrahidrofurano (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (200 mL), el material insoluble se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en ácido acético (30 mL), se añadieron 1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,2 g) y cianoborhidruro de sodio (11 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,8 g, 60%).

[0816]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,09 - 1,33 (m, 8 H), 1,71 - 1,88 (m, 2 H), 3,51 - 3,70 (m, 3 H), 5,42 - 6,47 (m, 1 H), 7,22 - 8,07 (m, 1 H), 11,97 - 12,81 (m, 1 H)

[0817]

Ejemplo de referencia 116

4'-{[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0819]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,89 g) y N-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna

de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,41 g, 67%).

[0820]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,54 - 1,79 (m, 5 H), 2,78 (t, J = 12,6 Hz, 1 H), 2,84 - 3,11 (m, 3 H), 3,75 - 3,96 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 5,43 - 5,62 (m, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

[0821]

Ejemplo de referencia 117

4'-{[7-butil-4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0823]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (0,89 g) y N-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,45 g, 71%).

[0824]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,32 (s, 3 H) 1,36 (s, 3 H) 1,40 - 1,54 (m, 2 H) 1,56 - 1,70 (m, 4 H) 2,78 (t, J = 12,6 Hz, 1 H) 2,86 - 3,09 (m, 3 H) 3,74 - 3,96 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 5,45 - 5,59 (m, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,57 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H)

[0825]

Ejemplo de referencia 118

4'-{[7-butil-2-metil-5-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[0827]

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (1 g) y 5-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla

de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,49 g, 72%).

[0828]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,38 - 1,53 (m, 2 H), 1,57 - 1,70 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H), 2,93 - 3,11 (m, 4 H), 3,55 (t, J = 11,2 Hz, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,06 - 4,17 (m, 2 H), 5,17 - 5,31 (m, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 2 H), 7,32 - 7,49 (m, 3 H), 7,61 - 7,70 (m, 1 H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1 H)

[0829]

Ejemplo de referencia 119

N-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0831]

Una mezcla de 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (5 g), dicromiato de piridinio (22 g), tamices moleculares 4A (22 g) y tetrahidrofurano (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (200 mL), el material insoluble se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en ácido acético (30 mL), se añadieron 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,5 g) y cianoborhidruro de sodio (11 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,6 g, 49%).

[0832]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,03 - 1,30 (m, 8 H), 1,70 - 1,85 (m, 2 H), 2,07 (br.s., 3 H), 3,48 - 3,66 (m, 3 H), 5,17 - 6,39 (m, 1 H), 11,47 - 12,45 (m, 1 H)

[0833]

Ejemplo de referencia 120

4'-{[4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[0835]

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,87 g) y N-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,34 g, 56%).

[0836]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,36 (s, 3 H), 1,52 - 1,76 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H), 2,80 (t, J = 12,6 Hz, 1 H), 2,90 - 3,06 (m, 3 H), 3,73 - 3,95 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,40 - 5,56 (m, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 2 H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,41 - 7,51 (m, 2 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H)

[0837]

Ejemplo de referencia 121

4'-{[7-butil-4-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0839]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (0,83 g) y N-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,39 g, 64%).

[0840]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,31 (s, 3 H), 1,35 (s,3 H), 1,38 - 1,50 (m, 2 H), 1,51 - 1,69 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H), 2,80 (t, J = 12,6 Hz, 1 H), 2,88 - 3,05 (m, 3 H), 3,76 - 3,93 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 5,42 - 5,55 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0841]

Ejemplo de referencia 122

4'-({7-butil-4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0843]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (0,89 g) y N-[(2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-1,2,4-triazol-5-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,27 g, 64%).

[0844]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,28 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,38 - 1,54 (m, 2 H), 1,57 - 1,75 (m, 4 H), 2,56 (q, J = 12,2 Hz, 2 H), 3,01 - 3,09 (m, 2 H), 3,58 - 3,71 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,26 - 5,41 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H)

[0845]

Ejemplo de referencia 123

4'-({7-butil-4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0847]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (0,89 g) y N-[(2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-1,2,4-triazol-5-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,094 g, 15%).

[0848]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,22 - 1,27 (m, 6 H), 1,39 - 1,53 (m, 2 H), 1,59 - 1,75 (m, 2 H), 2,49 - 2,63 (m, 2 H), 2,99 - 3,10 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,20 - 4,32 (m, 2 H), 5,39 - 5,52 (m, 1 H), 7,33 - 7,52

(m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

[0849]

Ejemplo de referencia 124

N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0851]

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (66,6 g) y 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (175 g) en ácido acético (1,25 L) se añadió gradualmente triacetoxiborhidruro de sodio (252 g) bajo enfriamiento con hielo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 16 h, se añadió agua (1 L) a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado (1 L). La mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio y se extrajo 3 veces con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1, 2 L). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico (500 mL) y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó dos veces con éter diisopropílico (250 mL) y se secó para dar el compuesto del título (166 g, 94%).

[0852]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,51 - 1,88 (m, 6 H), 2,01 - 2,13 (m, 2 H), 3,56 (br.s., 1 H), 3,96 (s, 4 H), 4,53 (br. s., 1 H), 7,72 (s, 1 H)

[0853]

Ejemplo de referencia 125

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0855]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,9 g) y N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,6 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,78 g, 56%).

[0856]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,64 - 1,97 (m, 8 H), 2,84 - 3,07 (m, 4 H), 3,91 - 4,06 (m, 6 H), 5,06 - 5,22 (m, 1 H), 7,33 - 7,53 (m, 6 H), 7,57 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H)

[0857]

Ejemplo de referencia 126

4'-{[7-butil-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0859]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (1,9 g) y N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,6 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,75 g, 53%).

[0860]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,39 - 1,53 (m, 2 H) 1,57 - 1,94 (m, 8 H) 2,90 - 3,07 (m, 4 H) 3,91 - 4,06 (m, 6 H) 5,05 - 5,23 (m, 1 H) 7,34 - 7,52 (m, 6 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H)

[0861]

Ejemplo de referencia 127

5-metil-N-(6-metiltetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0863]

Una mezcla de 6-metiltetrahidro-2H-piran-3-ol (2,5 g), dicromiato de piridinio (16 g), tamices moleculares 4A (16 g) y tetrahidrofurano (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (100 mL), el material insoluble se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en ácido acético (50 mL), se añadieron 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,4 g) y cianoborhidruro de sodio (6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el

solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,04 g, 48%).

[0864]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,03 - 1,11 (m, 3 H), 1,16 - 2,30 (m, 7 H), 2,89 - 3,97 (m, 3 H), 5,37 - 6,32 (m, 1 H), 11,26 - 11,75 (m, 1 H)

[0865]

Ejemplo de referencia 128

4'-{[2-metil-4-(6-metiltetrahidro-2H-piran-3-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0867]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,89 g) y 5-metil-N-(6-metiltetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,18 g, 30%).

[0868]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,41 - 1,54 (m, 1 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 1,79 - 1,91 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,79 - 2,99 (m, 3 H), 3,58 - 3,69 (m, 1 H), 3,82 - 3,90 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 4,55 (t, J = 10,6 Hz, 1 H), 5,08 - 5,21 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,38 - 7,51 (m, 4 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0869]

Ejemplo de referencia 129

4'-{[5-oxo-7-pentil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0871]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxooctanoato de metilo (1,1 g) y 5-metil-N-(6-metiltetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,25 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,48 g, 67%).

[0872]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,41 - 1,54 (m, 1 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 1,79 - 1,91 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,79 - 2,99 (m, 3 H), 3,58 - 3,69 (m, 1 H), 3,82 - 3,90 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 4,55 (t, J = 10,6 Hz, 1 H), 5,08 - 5,21 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,38 - 7,51 (m, 4 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0873]

Ejemplo de referencia 130

4'-{[7-butil-4-(4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0875]

Una mezcla de 4'-{[7-butil-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,34 g), ácido clorhídrico 6 N (2 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en metanol (10 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,047 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,31 g, 100%).

[0876]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,39 - 1,83 (m, 8 H), 1,93 - 2,17 (m, 2 H), 2,65 - 2,82 (m, 2 H), 2,90 - 3,08 (m, 2 H), 3,75 - 3,89 (m,1 H), 3,98 - 4,04 (m, 2 H), 4,98 - 5,13 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,90 - 7,96 (m, 1 H)

[0877]

Ejemplo de referencia 131

4'-{[7-butil-4-(4-metoxiciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0879]

A una mezcla de 4'-{[7-butil-4-(4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,37 g), yoduro de metilo (0,053 mL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (0,034 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,16 g, 42%).

[0880]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,37 - 1,52 (m, 4 H), 1,59 - 1,71 (m, 2 H), 1,75 - 1,86 (m, 2 H), 2,14 - 2,27 (m, 2 H), 2,62 - 2,79 (m, 2 H), 2,99 - 3,08 (m, 2 H), 3,27 - 3,39 (m, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 5,00 - 5,14 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1 H), 7,91 - 7,95 (m, 1 H)

[0881]

Ejemplo de referencia 132

4'-{[2-metil-4-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0883]

Una mezcla de 2,5-anhidro-1,3-didesoxipentitol (2 g), dicromiato de piridinio (11 g), tamices moleculares 4A (11 g) y tetrahidrofurano (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (100 mL), el material insoluble se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en ácido acético (20 mL), se añadieron 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,2 g) y cianoborhidruro de sodio (5,4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (3,5 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,1 g, 2%).

[0884]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 3 H) 1,63 - 1,90 (m, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,56 - 2,66 (m, 1 H) 2,92 - 3,02 (m, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 4,06 - 4,22 (m, 2 H) 4,64 - 4,77 (m, 1 H) 5,67 - 5,81 (m, 1 H) 7,31 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,65 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0885]

Ejemplo de referencia 133

N-(1-oxaespiro[4,5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0887]

A una solución (70 mL) de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,29 g) y 1-oxaespiro[4,5]decan-8-ona (0,64 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (1,1 g) y la mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 34%).

[0888]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 - 1,94 (m, 12 H), 3,17 - 3,38 (m, 1 H), 3,62 - 3,74 (m, 2 H), 5,44 - 6,42 (m, 1 H), 7,24 - 8,05 (m, 1 H), 11,86 - 12,74 (m, 1 H)

[0889]

Ejemplo de referencia 134

4'-{[4-(4-metoxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0891]

Una mezcla de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (2 g), ácido clorhídrico 6 N (20 mL) y tetrahidrofurano (30 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (30 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,18 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadieron yoduro de metilo (0,13 mL) e hidruro de sodio (0,05 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó

con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,21 g, 28%).

[0892]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,31 - 1,86 (m, 6 H), 2,09 - 2,25 (m, 2 H), 2,60 - 2,81 (m, 2 H), 2,97 - 3,06 (m, 2 H), 3,25 - 3,50 (m, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 4,99 - 5,16 (m, 1 H), 7,31 - 7,53 (m, 6 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

[0893]

Ejemplo de referencia 135

N-[4-(prop-2-en-1-iloxi)ciclohexil]-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[0895]

A una solución (100 mL) de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (2,4 g) y 4-(prop-2-en-1-iloxi)ciclohexanona (5,3 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (9,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,2 g, 50%).

[0896]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20 - 1,98 (m, 8 H) 3,16 - 3,40 (m, 1 H) 3,42 - 3,52 (m, 1 H) 3,86 - 3,98 (m, 2 H) 5,04 - 5,16 (m, 1 H) 5,18 - 5,37 (m, 1 H) 5,72 - 6,04 (m, 1 H) 6,39 (br. s., 1 H) 6,99 - 7,70 (m, 1 H) 11,70 - 12,22 (m, 1 H)

[0897]

Ejemplo de referencia 136

4'-({5-oxo-4-[4-(prop-2-en-1-iloxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0899]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (4 g) y N-[4-(prop-2-en-1-iloxi)ciclohexil]-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,3 g) se agitó a 250 °C durante 20 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,7 g, 24%).

[0900]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,01 - 1,13 (m, 3 H) 1,39 - 1,87 (m, 6 H) 2,06 - 2,27 (m, 2 H) 2,60 - 3,12 (m, 4 H) 3,37 - 3,57 (m, 0,5 H) 3,63 - 3,71 (m, 0,5 H) 3,97 - 4,07 (m, 4 H) 4,96 - 5,13 (m, 1 H) 5,14 - 5,22 (m, 1 H) 5,22 - 5,47 (m, 1 H) 5,83 - 6,10 (m, 1 H) 7,33 - 7,54 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91 (s, 0,5 H) 7,92 (s, 0,5 H)

[0901]

Ejemplo de referencia 137

4'-({4-[4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0903]

Una mezcla de 4'-({5-oxo-4-[4-(prop-2-en-1-iloxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), óxido de osmio (catalizador inmovilizado al 7%, 0,5 g), peryodato de sodio (1,1 g), acetona (5 mL), acetonitrilo (5 mL) y agua (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y el material insoluble se filtró a través de celite. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,045 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el

residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,4 g, 79%).

[0904]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,01 - 1,10 (m, 3 H), 1,38 - 1,56 (m, 3 H), 1,67 - 1,84 (m, 3 H), 2,07 - 2,25 (m, 2 H), 2,62 - 2,78 (m, 1 H), 2,89 - 3,06 (m, 3 H), 3,41 - 3,75 (m, 4 H), 3,78 - 3,85 (m, 1 H), 4,02 (d, J = 3,0 Hz, 2 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 6,2 Hz, 1 H)

[0905]

Ejemplo de referencia 138

4'-({4-[4-(2-metoxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0907]

Una mezcla de 4'-({4-[4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,2 g), hidruro de sodio (0,019 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a 0 °C durante 10 min, se añadió yoduro de metilo (0,029 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,078 g, 38%).

[0908]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,01 - 1,10 (m, 3 H), 1,44 - 1,57 (m, 3 H), 1,66 - 1,83 (m, 3 H), 2,09 - 2,25 (m, 2 H), 2,64 - 2,78 (m, 1 H), 2,89 - 3,10 (m, 3 H), 3,37 - 3,47 (m, 3 H), 3,51 - 3,67 (m, 5 H), 4,02 (d, J = 2,6 Hz, 2 H), 4,96 -

5,12 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,71 - 7,78 (m, 1 H), 7,91 (d, J = 1,9 Hz, 1 H)

[0909]

Ejemplo de referencia 139

2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-2-carbonitrilo

[0911]

Una mezcla de ácido (2-fluoro-4-formilfenil)borónico (35,3 g), ácido 2-ciano-fenilborónico (40,0 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (1,7 g), bromuro de tetrabutilamonio (0,68 g), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (200 mL) y tolueno (600 mL) se agitó a 100 °C durante 72 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (150 mL) y metanol (150 mL), se añadió borhidruro de sodio (8,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (14,1 g, 30%).

[0912]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 5,43 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 3,8 Hz, 2 H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,57 - 7,76 (m, 2 H), 7,82 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[0913]

Ejemplo de referencia 140

4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0915]

Una mezcla de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (20 g), ácido clorhídrico 6 N

(150 mL) y tetrahidrofurano (200 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (14 g, 77%).

[0916]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,67 - 1,80 (m, 2 H), 2,01 - 2,13 (m, 2 H), 2,51 - 2,59 (m, 4 H), 2,99 - 3,18 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 5,48 - 5,62 (m, 1 H), 7,34 - 7,53 (m, 6 H), 7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

[0917]

Ejemplo de referencia 141

4'-{[4-(4-morfolin-4-ilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0919]

A una solución (5 mL) de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g) y morfolina (0,14 mL) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (0,34 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 35%).

[0920]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,41 - 1,77 (m, 6 H), 2,08 - 2,26 (m, 3 H), 2,50 (br. s., 4 H), 2,86 - 3,05 (m, 4 H), 3,75 - 3,82 (m, 4 H), 4,03 (s, 2 H), 4,98 - 5,18 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

[0921]

Ejemplo de referencia 142

4'-({5-oxo-4-[4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0923]

Una mezcla de 4'-({5-oxo-4-[4-(prop-2-en-1-iloxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,8 g), óxido de osmio (catalizador inmovilizado al 7%, 0,92 g), peryodato de sodio (3,9 g), acetona (20 mL), acetonitrilo (20 mL) y agua (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y el material insoluble se filtró a través de celite. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por cromatografía en gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y el bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 1,9 mL) se añadió a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 16 h. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por cromatografía en gel de sílice se disolvió en acetonitrilo (15 mL), se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (0,3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 68%).

[0924]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,6 Hz, 3 H) 1,49 - 1,80 (m, 6 H) 2,08 - 2,18 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,91 - 3,11 (m, 4 H) 3,65 (br. s., 1 H) 4,03 (s, 4 H) 4,99 - 5,15 (m, 1 H) 7,34 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[0925]

Ejemplo de referencia 143

4'-({4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0927]

4'-({5-Oxo-4-[4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,17 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y el bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 0,27 mL) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,14 g, 78%).

[0928]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,30 (s, 6 H), 1,45 - 1,78 (m, 6 H), 2,08 - 2,16 (m, 2 H), 2,90 - 3,08 (m, 4 H), 3,28 (s, 2 H), 3,67 (br. s., 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,10 - 5,28 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,70 - 7,79 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

[0929]

Ejemplo de referencia 144

4'-(bromometil)-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[0931]

A una solución (150 mL) de 2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-2-carbonitrilo (14,1 g) en tolueno se añadió tribromuro de fósforo (18,7 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. Hidrógeno-carbonato de

sodio acuoso saturado se añadió a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo y la capa obtenida de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (15,3 g, 100%).

[0932]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,79 (s, 2 H), 7,43 - 7,56 (m, 3 H), 7,61 - 7,69 (m, 2 H), 7,83 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1 H)

[0933]

Ejemplo de referencia 145

4'-({4-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0935]

Una mezcla de 4'-({5-oxo-4-[4-(prop-2-en-1-iloxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,1 g), óxido de osmio (catalizador inmovilizado al 7%, 0,48 g), peryodato de sodio (2,4 g), acetona (15 mL), acetonitrilo (15 mL) y agua (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y el material insoluble se filtró a través de celite. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (20 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,13 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,29 g, 26%).

[0936]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,46 - 1,63 (m, 4 H) 1,67 - 1,77 (m, 2 H) 2,08 - 2,18 (m, 2 H) 2,89 - 3,06 (m, 4 H) 3,54 - 3,62 (m, 2 H) 3,69 - 3,88 (m, 4 H) 4,02 (s, 2 H) 5,13 - 5,29 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

[0937]

Ejemplo de referencia 146

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0939]

Una mezcla de 4'-({5-oxo-4-[4-(prop-2-en-1-iloxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,1 g), óxido de osmio (catalizador inmovilizado al 7%, 0,48 g), peryodato de sodio (2,4 g), acetona (15 mL), acetonitrilo (15 mL) y agua (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y el material insoluble se filtró a través de celite. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (20 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,13 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,23 g, 20%).

[0940]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,36 - 1,52 (m, 2 H), 1,67 - 1,86 (m, 4 H), 1,98 - 2,04 (m, 1 H), 2,13 - 2,24 (m, 2 H), 2,71 (dd, J = 12,6, 3,4 Hz, 2 H), 2,98 - 3,07 (m, 2 H), 3,38 - 3,52 (m, 1 H), 3,57 - 3,63 (m, 2 H), 3,68 - 3,76 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,01 - 5,15 (m, 1

H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

[0941]

Ejemplo de referencia 147

4'-{[4-(4-hidroxi-4-prop-2-en-1-ilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0943]

4'-{[5-Oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se añadió bromuro de alilmagnesio (solución 1,0 M de éter dietílico, 2,1 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,26 g, 30%).

[0944]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,62 - 1,78 (m, 6 H) 1,82 - 1,93 (m, 2 H) 2,51 - 2,65 (m, 2 H) 2,73 - 2,91 (m, 1 H) 2,97 - 3,15 (m, 2 H) 3,39 - 3,50 (m, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 5,04 - 5,18 (m, 1 H) 5,20 - 5,30 (m, 2 H) 5,84 - 6,02 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

[0945]

Ejemplo de referencia 148

4'-({4-[4-hidroxi-4-(2-hidroxietil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0947]

Una mezcla de 4'-{[4-(4-hidroxi-4-prop-2-en-1-ilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,26 g), óxido de osmio (catalizador inmovilizado al 7%, 0,19 g), peryodato

de sodio (0,55 g), acetona (5 mL), acetonitrilo (5 mL) y agua (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y el material insoluble se filtró a través de celite. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,039 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,093 g, 36%).

[0948]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 - 1,77 (m, 6 H), 1,98 - 2,16 (m, 4 H), 2,62 - 2,82 (m, 2 H), 2,96 - 3,08 (m, 2 H), 3,93 - 4,05 (m, 4 H), 5,02 - 5,17 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,57 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

[0949]

Ejemplo de referencia 149

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[0951]

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (408 g) y N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (125 g) se disolvieron en N,N-dietilanilina (1,5 L) a 160 °C (temperatura interna). Una solución de 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (38 mL) en N,N-dietilanilina (400 mL) se añadió gota a gota durante 30 min y la mezcla se agitó a 180 °C (temperatura interna) durante 22 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo (1 L) y ácido clorhídrico 3 M (1 L). La mezcla se transfirió a un embudo de separación con acetato de etilo (2 L) y ácido

clorhídrico 3 M (1 L). La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 3 M (2 L) dos veces y salmuera (2 L), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (246 g, 84%).

[0952]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,66 - 1,93 (m, 8 H), 2,90 - 3,08 (m, 4 H), 3,91 - 4,06 (m, 6 H), 5,03 - 5,20 (m, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 2 H), 7,34 - 7,51 (m, 3 H), 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 7,71 - 7,80 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H)

[0953]

Ejemplo de referencia 150

3'-fluoro-4'-{[4-(cis-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0955]

Una mezcla de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (1 g), ácido clorhídrico 6 N (10 mL) y tetrahidrofurano (15 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (10 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,11 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,085 g, 9%).

[0956]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,54 - 1,78 (m, 6 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 2,90 - 3,09 (m, 4 H), 4,03 (s, 2 H), 4,07 - 4,14 (m, 1 H), 5,01 - 5,20 (m, 1

H), 7,22 - 7,29 (m, 2 H), 7,33 - 7,51 (m, 3 H), 7,58 - 7,69 (m, 1 H), 7,71 - 7,80 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H)

[0957]

Ejemplo de referencia 151

3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0959]

Una mezcla de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (347 g), ácido clorhídrico 3 M (1,4 L) y tetrahidrofurano (2,1 L) se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 L). La capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (1 L). Los extractos combinados se lavaron sucesivamente con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado (1 L) y salmuera (1 L), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (650 mL) y tetrahidrofurano (960 mL) y la solución resultante se añadió a una suspensión de borhidruro de sodio (37,3 g) en tetrahidrofurano (1,6 L) con la temperatura interna mantenida a menos de 10 °C. Tras agitar a la misma temperatura durante 0,5 h, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (640 mL) se añadió a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (2 L). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (1 L), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de una mezcla diastereomérica. La mezcla diastereomérica obtenida se disolvió en acetato de etilo (940 mL) a 50 °C. El hexano (1,6 L) se añadió a la solución y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Hexano adicional (940 mL) se añadió a la mezcla que se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra 0,5 h. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (233 g, 73%).

[0960]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,41 - 1,54 (m, 2 H), 1,65 - 1,84 (m, 4 H), 2,08 - 2,17 (m, 2 H), 2,64 - 2,83 (m, 2 H), 2,99 - 3,09 (m, 2 H), 3,75 - 3,87 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,99 - 5,12 (m, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,33 - 7,51 (m, 3 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

[0961]

Ejemplo de referencia 152

4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexancarboxilato de etilo

[0963]

A una solución (200 mL) de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (11 g) y 4-oxociclohexancarboxilato de etilo (28 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (35 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (13 g, 40%).

[0964]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 - 1,69 (m, 8 H), 1,81 - 2,28 (m, 4 H), 3,13 - 3,49 (m, 1 H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,54, 6,39 (br. s., 1 H combinado), 7,33, 8,01 (br. s, 1 H combinado), 11,99, 12,72 (br. s., 1 H combinado)

[0965]

Ejemplo de referencia 153

trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexanoato de etilo

[0967]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,5 g), 4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexancarboxilato de etilo (0,68 g) y N,N-dietilanilina (2,5 mL) se agitó a 180 °C durante 16 h. La

mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,23 g, 31%).

[0968]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,59 - 1,90 (m, 6 H), 2,09 - 2,22 (m, 2 H), 2,36 - 2,50 (m, 1 H), 2,62 - 2,80 (m, 2 H), 2,97 - 3,05 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,06 - 4,19 (m, 2 H), 4,98 - 5,11 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

[0969]

Ejemplo de referencia 154

Ácido trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexancarboxílico

[0971]

Una mezcla de trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexanoato de etilo (13 g), solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (50 mL), metanol (50 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a 50 °C durante 3 h. Agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (11 g, 93%).

[0972]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,57 - 1,78 (m, 4 H) 1,80 - 1,91 (m, 2 H) 2,15 - 2,27 (m, 2 H) 2,51 (t, J = 12,2 Hz, 1 H) 2,61 - 2,82 (m, 2 H) 2,98 - 3,07 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,99 - 5,14 (m, 1 H) 7,33 - 7,52

(m, 6 H) 7,57 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,89 - 7,97 (m, 1 H)

[0973]

Ejemplo de referencia 155

4'-({4-[trans-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0975]

Una mezcla de ácido trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexancarboxílico (0,5 g) y cloruro de tionilo (5 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. Tolueno (5 mL) se añadió a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. Se añadió más tolueno (5 mL) al residuo obtenido y el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en piridina (5 mL), se añadió imidamida de N'-hidroxietano (0,22 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,16 g, 29%).

[0976]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,65 - 1,89 (m, 6 H) 1,99 (s, 3 H) 2,15 - 2,27 (m, 2 H) 2,52 - 2,80 (m, 3 H) 2,97 - 3,09 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 5,01 - 5,16 (m, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,71 - 7,77 (m, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[0977]

Ejemplo de referencia 156

4'-{[4-(3,3-dimetil-1,5-dioxaespiro[5,5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[0979]

Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 2,2-dimetilpropano-

1,3-diol (0,22 g), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,002 g) y tolueno (20 mL) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica agitando a 110 °C durante 3 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,66 g, 100%).

[0980]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,98 (s, 6 H) 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,46 - 1,78 (m, 6 H) 2,38 - 2,49 (m, 2 H) 2,80 - 2,96 (m, 2 H) 2,97 - 3,06 (m, 2 H) 3,54 (s, 2 H) 3,58 (s, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 5,04 - 5,17 (m, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

[0981]

Ejemplo de referencia 157

Metansulfonato de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]etilo

[0983]

Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,2 g), trietilamina (0,38 mL), cloruro de metansulfonilo (0,21 mL), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,028 g) y acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,2 g, 89%).

[0984]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,37 - 1,52 (m, 2 H) 1,65 - 1,86 (m, 4 H) 2,11 - 2,24 (m, 2 H) 2,61 - 2,82 (m, 2 H) 2,97 - 3,09 (m, 5 H)3,37 - 3,54 (m, 1 H) 3,76 (dd, J = 5,4, 3,7 Hz, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 4,37 (dd, J = 5,5, 3,8 Hz, 2 H) 5,06 (t, J = 12,4 Hz, 1 H) 7,32 - 7,52

(m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[0985]

Ejemplo de referencia 158

4'-({4-[trans-4-(2-morfolin-4-iletoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0987]

Una mezcla de metansulfonato de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]etilo (0,3 g), morfolina (0,88 g), yoduro de sodio (0,015 g) y tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,3 g, 100%).

[0988]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,37 - 1,53 (m, 2 H), 1,65 - 1,85 (m, 4 H), 2,12 - 2,22 (m, 2 H), 2,48 - 2,54 (m, 4 H), 2,55 - 2,77 (m,4 H), 2,97 - 3,07 (m, 2 H), 3,34 - 3,47 (m, 1 H), 3,60 - 3,76 (m, 6 H), 4,01 (s, 2 H), 4,99 - 5,14 (m, 1 H), 7,32 - 7,53 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

[0989]

Ejemplo de referencia 159

4'-[(4-{trans-4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[0991]

A una mezcla de metansulfonato de2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]etilo (0,3 g), imidazol (0,042 g) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió hidruro de sodio (0,024 g) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 83%).

[0992]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,33 - 1,49 (m, 2 H), 1,64 - 1,84 (m, 4 H), 2,06 - 2,16 (m, 2 H), 2,59 - 2,76 (m, 2 H), 2,97 - 3,06 (m,2 H), 3,30 - 3,42 (m, 1 H), 3,73 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,05 - 4,11(m, 2 H), 4,97 - 5,12 (m, 1 H), 7,02 (d, J = 19,4 Hz, 2 H), 7,32 - 7,56 (m, 7 H),7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H)

[0993]

Ejemplo de referencia 160

trans-N'-acetil-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexancarbohidrazida

[0995]

Una mezcla de ácido trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexancarboxílico (0,5 g), acetohidrazida (0,09 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,19 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,23 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,4 g, 72%).

[0996]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,41 - 1,95 (m, 11 H), 2,20 - 2,34 (m, 1 H), 2,52 - 2,67 (m, 2 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,83 - 4,99 (m, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 2 H), 7,45 - 7,62 (m, 4 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 9,65 - 9,74 (m, 2 H)

[0997]

Ejemplo de referencia 161

4'-({4-[trans-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[0999]

Una mezcla de trans-N'-acetil-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexancarbohidrazida (0,4 g), cloruro de p-toluensulfonilo (0,42 g) y piridina (10 mL) se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,33 g, 85%).

[1000]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,67 - 1,97 (m, 6 H), 2,32 (d, J = 15,3 Hz, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,73 - 2,92 (m, 2 H), 2,96 - 3,08 (m, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 5,05 - 5,24 (m, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

[1001]

Ejemplo de referencia 162

4'-({4-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1003]

A una mezcla de ácido trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexancarboxílico (7 g), N-metilmorfolina (1,9 mL) y tetrahidrofurano (100 mL) se añadió clorocarbonato de etilo (1,6 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -15 °C, se añadieron borhidruro de sodio (1,6 g) y metanol (25 mL) y la mezcla se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato

de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (5,3 g, 78%).

[1004]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,11 - 1,26 (m, 2 H), 1,34 (br. s., 1 H), 1,64 - 1,87 (m, 5 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 2,60 - 2,75 (m, 2H), 2,98 - 3,07 (m, 2 H), 3,51 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,96 - 5,09 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

[1005]

Ejemplo de referencia 163

4'-{[4-(trans-4-formilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1007]

A una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (5,3 g), trietilamina (7,7 mL) y dimetilsulfóxido (25 mL) se añadió una solución (40 mL) de complejo de trióxido de azufre-piridina (5,3 g) en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (5 g, 95%).

[1008]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,40 - 1,54 (m, 2 H), 1,66 - 1,81 (m, 2 H), 1,84 - 1,94 (m, 2 H), 2,13 - 2,26 (m, 2 H), 2,33 - 2,47 (m,1 H), 2,61 - 2,83 (m, 2 H), 2,98 - 3,08 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,95 - 5,11 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H)

[1009]

Ejemplo de referencia 164

4'-[(4-{trans-4-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1011]

4'-{[4-(Trans-4-formilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (2,6 g) se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y bromo(4-metoxifenil)magnesio (solución 0,5 M de tetrahidrofurano, 16 mL) se añadió a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,2 g, 70%).

[1012]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,47 - 1,89 (m, 8 H), 2,18 - 2,30 (m, 1 H), 2,47 - 2,78 (m, 3 H), 2,96 - 3,05 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 4,34 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,92 - 5,08 (m, 1 H), 6,84 - 6,92 (m, 2 H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H), 7,31 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,70 - 7,76 (m, 1 H), 7,88 - 7,92 (m, 1 H)

[1013]

Ejemplo de referencia 165

4'-[(4-{trans-4-[(4-metoxifenil)carbonil]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1015]

A una mezcla de 4'-[(4-{trans-4-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (2,2 g), trietilamina (2,6 mL) y dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió una solución (10 mL) de complejo de trióxido de azufre-piridina (1,8 g) en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente y la mezcla se agitó

durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,7 g, 77%).

[1016]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,67 - 1,95 (m, 6 H), 2,01 - 2,12 (m, 2 H), 2,72 - 2,91 (m, 2 H), 2,97 - 3,10 (m, 2 H), 3,33 - 3,47 (m,1 H), 3,88 (s, 3 H), 4,03 (s, 2 H), 5,05 - 5,20 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,35 - 7,53 (m, 6 H), 7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 3 H)

[1017]

Ejemplo de referencia 166

trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexancarboxamida

[1019]

Una mezcla de ácido trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexancarboxílico (0,5 g), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,21 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,23 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,36 g, 67%).

[1020]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,37 - 1,64 (m, 4 H) 1,67 - 1,77 (m, 2 H) 1,82 - 1,94 (m, 2 H) 2,10 - 2,24 (m, 1 H) 2,51 - 2,63 (m, 2 H) 2,92- 3,01 (m, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 4,82 - 4,98 (m, 1 H) 6,74 (br. s., 1 H) 7,25 (br.

s., 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 7,53 - 7,63 (m, 2 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

[1021]

Ejemplo de referencia 167

4'-{[4-(2,2-dimetil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1023]

Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 2-metilpropano-1,2-diol (0,15 g), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,02 g) y tolueno (15 mL) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica agitando a 110 °C durante 16 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,66 g, 100%).

[1024]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,33 (d, J = 7,7 Hz, 6 H), 1,66 - 1,83 (m, 6 H), 1,86 - 1,98 (m, 2 H), 2,87 - 3,08 (m, 4 H), 3,71 - 3,82 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,98 - 5,22 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H)

[1025]

Ejemplo de referencia 168

4'-{[4-(trans-4-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1027]

Una mezcla de metansulfonato de2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]etilo (0,3 g), cis-2,6-dimetilmorfolina (1,2 g), yoduro de sodio (0,015 g) y tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,3 g, 96%).

[1028]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,14 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,35 - 1,52 (m, 2 H), 1,67 - 1,85 (m, 6 H), 2,11 - 2,22 (m, 2 H), 2,56 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,61 - 2,81 (m, 4 H), 2,98 - 3,06 (m, 2 H), 3,35 - 3,47 (m, 1 H), 3,59 - 3,75 (m, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 5,00 - 5,13 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

[1029]

Ejemplo de referencia 169

4'-{[5-oxo-7-propil-4-(2,2,3,3-tetrametil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1031]

Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), 2,3-dimetilbutano-2,3-diol (0,57 g), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,061 g) y tolueno (30 mL) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica agitando a 110 °C durante 16 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,85 g, 47%).

[1032]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,24 (s, 6 H), 1,27 (s,6 H), 1,65 - 1,83 (m, 6 H), 1,91 - 2,00 (m, 2 H), 2,86 - 3,06 (m, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 4,97 - 5,10 (m, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H)

[1033]

Ejemplo de referencia 170

4'-({4-[cis-4-(2-hidroxietoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1035]

A una solución (15 mL) de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1 g) en cloruro de metileno se añadió trimetilaluminio (solución 1,4 M de hexano, 11 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 40 °C durante 40 h. El metanol (1 mL) se añadió gradualmente a la mezcla de reacción, la mezcla se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,36 g, 35%).

[1036]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 1,37 - 1,56 (m, 4 H), 1,67 - 1,78 (m, 2 H), 1,94 - 2,03 (m, 2 H), 2,91 - 3,06 (m, 4 H), 3,46 - 3,51 (m, 2 H), 3,78 - 3,85 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,43 (br. s., 1 H), 5,13 - 5,26 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

[1037]

Ejemplo de referencia 171

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1039]

A una solución (15 mL) de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1 g) en cloruro de metileno se añadió trimetilaluminio (solución 1,4 M de hexano, 11 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 40 °C durante 40 h. El metanol (1 mL) se añadió gradualmente a la mezcla de reacción, la mezcla se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y

el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,44 g, 43%).

[1040]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 1,64 - 1,77 (m, 6 H), 1,83 - 1,93 (m, 2 H), 2,06 - 2,13 (m, 1 H), 2,71 - 2,89 (m, 2 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 3,50 - 3,58 (m, 2 H), 3,66 - 3,73 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,99 - 5,16 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

[1041]

Ejemplo de referencia 172

5-(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

[1043]

A una mezcla de ácido trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexancarboxílico (1,2 g), cloruro de oxalilo (0,25 mL) y tetrahidrofurano (15 mL) se añadió N,N-dimetilformamida (1 gota) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y la solución se añadió a ter-butóxido de potasio (0,54 g), isocianoacetato de etilo (0,54 g) y tetrahidrofurano (5 mL) agitado a 0 °C durante 30 min previamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 91%).

[1044]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,70 - 1,93 (m, 6 H), 2,05 - 2,15 (m, 2 H), 2,78 - 2,95 (m, 2 H), 3,00 - 3,08 (m, 2 H), 3,61 - 3,73 (m, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 4,41 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,09

- 5,21 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H)

[1045]

Ejemplo de referencia 173

Ácido 5-(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)-1,3-oxazol-4-carboxílico

[1047]

Una mezcla de 5-(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (1,3 g), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10 mL), tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. Una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,94 g, 76%).

[1048]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,53 - 1,88 (m, 6 H), 1,94 -2,05 (m, 2 H), 2,60 - 2,78 (m, 2 H), 2,92 - 3,05 (m, 2 H), 3,51 (t, J = 12,3 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,97 - 5,12 (m, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 2 H), 7,46 - 7,62 (m, 4 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 13,05 (br. s., 1 H)

[1049]

Ejemplo de referencia 174

4'-({4-[trans-4-(1,3-oxazol-5-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1051]

Una mezcla de 5-(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)-1,3-oxazol-4-carboxílico (0,94 g), óxido de cobre (II) (0,005 g) y quinolina (5 mL) se agitó a 180 °C durante 16 h. Ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción y el material insoluble se

filtró a través de celite. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,65 g, 75%).

[1052]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,53 - 1,93 (m, 6 H), 2,18 - 2,28 (m, 2 H), 2,72 - 2,90 (m, 3 H), 2,97 - 3,09 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 5,05 - 5,20 (m, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H)

[1053]

Ejemplo de referencia 175

4'-{[4-(1,5-dioxaespiro[5,5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1055]

Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g), propano-1,3-diol (0,12 g), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,01 g) y tolueno (15 mL) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica agitando a 110 °C durante 16 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,56 g, 100%).

[1056]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,44 - 1,79 (m, 8 H), 2,40 - 2,50 (m, 2 H), 2,79 - 2,95 (m, 2 H), 2,97 - 3,06 (m, 2 H), 3,91 - 4,03 (m, 6 H), 5,02 - 5,17 (m, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

[1057]

Ejemplo de referencia 176

4'-({4-[trans-4-(3-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1059]

Una mezcla de 4'-{[4-(1,5-dioxaespiro[5,5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,56 g), cianoborhidruro de sodio (0,2 g), complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0,4 mL) y tetrahidrofurano (15 mL) se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,28 g, 33%).

[1060]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,35 - 1,51 (m, 2 H), 1,66 - 1,88 (m, 6 H), 2,14 - 2,24 (m, 2 H), 2,41 - 2,48 (m, 1 H), 2,63 - 2,78 (m, 2 H), 2,98 - 3,07 (m, 2 H), 3,36 - 3,51 (m, 1 H), 3,70 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,74 - 3,83 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,00 - 5,13 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

[1061]

Ejemplo de referencia 177

trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-1-metilciclohexancarboxilato de etilo

[1063]

A una solución (20 mL) de trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexanoato de etilo (1,9 g) en tetrahidrofurano se añadió hexametildisilazida de potasio (solución 1,1 M de tetrahidrofurano, 3,9 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Yoduro de metilo (0,33 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano

(20 mL), hexametildisilazida de potasio (solución 1,1 M de tetrahidrofurano, 3,9 mL) se añadió a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Yoduro de metilo (0,33 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,58 g, 30%).

[1064]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,20 (s, 3 H) 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 1,57 - 1,76 (m, 6 H) 2,30 - 2,41 (m, 2 H) 2,66 - 2,84 (m, 2 H) 2,96 - 3,04 (m, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 4,28 (q, J = 7,0 Hz, 2 H) 4,97 - 5,11 (m, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H)

[1065]

Ejemplo de referencia 178

4'-({4-[trans-4-(hidroximetil)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1067]

A una solución (15 mL) de trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-1-metilciclohexancarboxilato de etilo (0,56 g) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,0 M de hexano, 10 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,22 g, 43%).

[1068]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,98 (s, 3 H), 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,29 - 1,42 (m, 2 H), 1,50 - 1,83 (m, 6 H), 2,66 - 2,85 (m, 2 H), 2,97 - 3,06 (m, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,99 - 4,05 (m, 2 H), 4,96 - 5,11 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,71 - 7,78 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

[1069]

Ejemplo de referencia 179

4'-({4-[(3R,6R)-1-oxaespiro[2,5]oct-6-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1071]

A una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,57 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió hidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1 g) en dimetilsulfóxido (5 mL) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,72 g, 70%).

[1072]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,37 - 1,46 (m, 2 H) 1,67 - 1,84 (m, 4 H) 2,07 - 2,19 (m, 2 H) 2,71 (s, 2 H) 2,97 - 3,14 (m, 4 H) 4,03 (s, 2 H) 5,11 - 5,26 (m, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

[1073]

Ejemplo de referencia 180

4'-({4-[cis-4-hidroxi-4-(morfolin-4-ilmetil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1075]

Una mezcla de 4'-({4-[(3R,6R)-1-oxaespiro[2,5]oct-6-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-

il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,72 g), morfolina (3,9 g) y tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a 70 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,56 g, 65%).

[1076]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,39 - 1,83 (m, 8 H), 2,35 (s, 2 H), 2,59 - 2,68 (m, 4 H), 2,98 - 3,28 (m, 4 H), 3,67 - 3,75 (m, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 4,98 - 5,15 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,70 - 7,78 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H)

[1077]

Ejemplo de referencia 181

(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexiliden)acetato de etilo

[1079]

A una solución (10 mL) de (dietoxifosforil)acetato de etilo (1,2 g) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (0,21 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una solución (10 mL) de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (2 g) en tetrahidrofurano se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo y la capa obtenida de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,9 g, 86%).

[1080]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,66 - 1,80 (m, 2 H), 1,87 - 1,98 (m, 2 H), 1,99 - 2,12 (m, 2 H), 2,33 - 2,51 (m, 2 H), 2,65 - 2,89 (m, 2 H), 2,98 - 3,08 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,07 - 4,19 (m, 2 H), 5,23 - 5,38 (m, 1 H), 5,71 (s, 1 H), 7,35 -

7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H)

[1081]

Ejemplo de referencia 182

4'-({4-[4-(2-hidroxietiliden)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1083]

Una mezcla de cloruro de calcio (1,6 g), borhidruro de sodio (1,1 g), tetrahidrofurano (40 mL) y etanol (40 mL) se agitó a 0 °C durante 1 h. Una solución (20 mL) de (4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexiliden)acetato de etilo (1,9 g) en tetrahidrofurano se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo y la capa obtenida de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,9 g, 49%).

[1084]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,64 - 1,79 (m, 2 H), 1,82 - 2,00 (m, 3 H), 2,22 - 2,44 (m, 2 H), 2,59 - 2,86 (m, 3 H), 2,99 - 3,07 (m, 2 H), 3,73 (br. s., 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,14 - 4,22 (m, 2 H), 5,18 - 5,30 (m, 1 H), 5,45 - 5,53 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

[1085]

Ejemplo de referencia 183

4'-({4-[4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1087]

A una solución (10 mL) de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,39 g) y 4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanona (1 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (1,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se

añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (2,5 g) se agitó a 250 °C durante 30 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción obtenida se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,28 g, 11%).

[1088]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,68 - 2,07 (m, 8 H), 3,04 (dd, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 5,03 - 5,20 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

[1089]

Ejemplo de referencia 184

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1091]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (44 g), N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (15 g) y N,N-dietilanilina (100 mL) se agitó a 200 °C durante 48 h. La mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (12 g, 36%).

[1092]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,66 - 1,94 (m, 8 H), 2,45 (s, 3 H), 2,88 - 3,02 (m, 4 H),

3,93 - 4,06 (m, 6 H), 4,98 - 5,11 (m, 1 H), 7,32 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[1093]

Ejemplo de referencia 185

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1095]

A una solución (30 mL) de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (3 g) en cloruro de metileno se añadió trimetilaluminio (solución 1,4 M de hexano, 33 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 40 °C durante 72 h. El metanol (3 mL) se añadió gradualmente a la mezcla de reacción, la mezcla se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,75 g, 24%).

[1096]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,45 (s, 3 H), 1,63 - 1,76 (m, 6 H), 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 2,11 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,71- 2,89 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 3,51 - 3,57 (m, 2 H), 3,65 - 3,73 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,93 - 5,08 (m, 1 H), 7,31 - 7,51 (m, 6 H), 7,57 - 7,66 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H)

[1097]

Ejemplo de referencia 186

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1099]

A una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,75 g), trietilamina (0,97 mL) y

dimetilsulfóxido (5 mL) se añadió una solución (5 mL) de complejo de trióxido de azufre-piridina (0,66 g) en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL), bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 4,2 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 33%).

[1100]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 1,61 - 1,76 (m, 6 H), 1,79 - 1,91 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,51 (br. s., 1 H), 2,72 - 2,89 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 3,20 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,42 (dd, J = 8,9, 3,2 Hz, 1 H), 3,83 - 3,94 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,92 - 5,06 (m, 1 H), 7,31 - 7,51 (m, 6 H), 7,57 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1 H)

[1101]

Ejemplo de referencia 187

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1103]

A una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,25 g), trietilamina (0,63 mL) y

dimetilsulfóxido (5 mL) se añadió una solución (5 mL) de complejo de trióxido de azufre-piridina (0,36 g) en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL), bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 1,4 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,11 g, 43%).

[1104]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,41 (s, 3 H), 1,58 - 1,90 (m, 8 H), 2,43 (s, 3 H), 2,50 (s, 1 H), 2,72 - 2,89 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 3,24 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,93 - 5,06 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[1105]

Ejemplo de referencia 188

4'-{[2-metil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1107]

Una mezcla de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (27 g), ácido clorhídrico 6 N (80 mL) y tetrahidrofurano (160 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (20 g, 80%).

[1108]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,66 - 1,79 (m, 2 H), 2,04 - 2,08 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,53 - 2,57 (m, 4 H), 2,97 - 3,18 (m, 4 H), 4,00 (s, 2 H), 5,47 - 5,54 (m, 1 H), 7,34 - 7,49 (m, 6 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1 H)

[1109]

Ejemplo de referencia 189

4'-{[4-(4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1111]

A una mezcla de 4'-{[2-metil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (2 g), metanol (15 mL) y tetrahidrofurano (15 mL) se añadió borhidruro de sodio (0,24 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,8 g, 90%).

[1112]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,42 - 1,81 (m, 6 H), 1,92 - 2,15 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,65 - 2,84 (m, 2 H), 2,91 - 3,03 (m, 2 H), 3,74 - 3,88 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,90 - 5,10 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H)

[1113]

Ejemplo de referencia 190

[(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[1115]

A una mezcla de 4'-{[4-(4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,2 g), acetato de rodio (I) (0,055 g) y tolueno (40 mL) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (1,2 mL) a 80 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,1 g, 76%).

[1116]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,43 - 1,61 (m, 2 H), 1,64 - 1,83 (m, 4 H), 2,11 - 2,27 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,63 - 2,82 (m, 2 H), 2,89 - 3,02 (m, 2 H), 3,43 - 3,74 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,18 - 4,28 (m, 2 H), 4,90 - 5,06 (m, 1 H), 7,32 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[1117]

Ejemplo de referencia 191

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1119]

[(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,5 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y el bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 4,2 mL) se añadió a 0 °C. Tras agitar a la misma temperatura durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,32 g, 56%).

[1120]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,37 - 1,52 (m, 2 H), 1,64 - 1,84 (m, 4 H), 2,12 - 2,22 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,62 - 2,81 (m, 2 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,31 (s, 2 H), 3,38 - 3,51 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 4,93 - 5,07 (m, 1 H), 7,30 - 7,52 (m, 6 H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 7,2 Hz, 1 H)

[1121]

Ejemplo de referencia 192

4'-({4-[trans-4-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1123]

[(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,6 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y se añadió bromuro de etilmagnesio (solución 3,0 M de éter dietílico, 1,7 mL) a 0 °C. Tras agitar a la misma temperatura durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,4 g, 55%).

[1124]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 6 H) 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,35 - 1,56 (m, 6 H) 1,63 - 1,82 (m, 4 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,63 - 2,79 (m, 2 H) 2,92 - 3,00 (m, 2 H) 3,34 (s, 2 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,93 - 5,06 (m, 1 H) 7,31 - 7,52 (m, 6 H) 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H)

[1125]

Ejemplo de referencia 193

4'-{[4-(4-metilideneciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1127]

A una solución (15 mL) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,2 g) en tetrahidrofurano se añadió n-butil-litio (solución 1,6 M de hexano, 2 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 30 min. Una solución (5 mL) de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1 g) en tetrahidrofurano se añadió y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. El material insoluble se filtró y el filtrado obtenido se extrajo con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,8 g, 80%).

[1128]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,66 - 1,78 (m, 2 H), 1,80 - 1,89 (m, 2 H), 2,15 - 2,31 (m, 2 H), 2,40 - 2,50 (m, 2 H), 2,62 - 2,79 (m,2 H), 2,98 - 3,07 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 5,14 - 5,28 (m, 1 H),7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

[1129]

Ejemplo de referencia 194

4'-({4-[(5S,8S)-3-metil-1-oxa-2-azaespiro[4,5]dec-2-en-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1131]

A una solución (15 mL) de 4'-{[4-(4-metilideneciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g) y trietilamina (0,72 mL) en cloruro de metileno se añadió cloruro de N-hidroxietanimidoílo (0,49 g)

a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 22%).

[1132]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,60 - 1,80 (m, 6 H), 1,98 (s, 3 H), 2,05 - 2,13 (m, 2 H), 2,68 (s, 2 H), 2,97 - 3,20 (m, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 5,03 - 5,18 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)

[1133]

Ejemplo de referencia 195

4'-({4-[(5R,8R)-3-metil-1-oxa-2-azaespiro[4,5]dec-2-en-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1135]

A una solución (15 mL) de 4'-{[4-(4-metilideneciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g) y trietilamina (0,72 mL) en cloruro de metileno se añadió cloruro de N-hidroxietanimidoílo (0,49 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,23 g, 26%).

[1136]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,64 - 1,94 (m, 8 H), 2,01 (s, 3 H), 2,65 - 2,82 (m, 2 H), 2,93 (s, 2 H), 2,98 - 3,06 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 5,06 - 5,16 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

[1137]

Ejemplo de referencia 196

4'-{[7-butil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1139]

Una mezcla de 4'-{[7-butil-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (3,1 g), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,1 g), metanol (50 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetona (20 mL), se añadió ácido clorhídrico 1 N (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2 g, 67%).

[1140]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,40 - 1,70 (m, 4 H), 2,03 - 2,12 (m, 2 H), 2,51 - 2,60 (m, 4 H), 3,01 - 3,17 (m, 4 H), 4,03 (s, 2 H), 5,48 - 5,62 (m, 1 H), 7,35 - 7,53 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

[1141]

Ejemplo de referencia 197

4'-{[7-butil-4-(2,3-dimetil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1143]

Una mezcla de 4'-{[7-butil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1 g), 2,3-dimetilpropano-1,3-diol (0,56 g), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,036 g) y tolueno (30 mL) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica agitando a 110 °C durante 3 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-

Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,2 g, 100%).

[1144]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,14 - 1,33 (m, 6 H) 1,40 - 1,54 (m, 2 H) 1,58 - 2,01 (m, 8 H) 2,84 - 3,08 (m, 4 H) 3,62 - 3,72 (m, 0 H) 4,01 (s, 2 H) 4,19 - 4,35 (m, 0 H) 5,09 (t, J = 12,6 Hz, 1 H) 7,35 - 7,51 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 7,94 - 7,96 (m, 1 H)

[1145]

Ejemplo de referencia 198

4'-({7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1147]

Una mezcla de 4'-{[7-butil-4-(2,3-dimetil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,2 g), cianoborhidruro de sodio (0,71 g), complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (1,4 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,66 g, 53%).

[1148]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,09 - 1,22 (m, 6 H) 1,39 - 2,37 (m, 9 H) 2,63 - 2,88 (m, 3 H) 2,98 - 3,08 (m, 2 H) 3,34 - 3,68 (m, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 5,00 - 5,16 (m, 1 H) 7,29 - 7,51 (m, 6 H) 7,60 - 7,69 (m, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,95 (s, 1 H)

[1149]

Ejemplo de referencia 199

4'-({7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1151] Una mezcla de 4'-({7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,66 g), 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (0,76 g) y acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y el bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 2,4 mL) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 6 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,32 g, 47%).

[1152] ^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,09 - 1,14 (m, 6 H), 1,17 (s, 3 H), 1,35 - 1,55 (m, 4 H), 1,60 - 1,85 (m, 4 H), 2,03 - 2,24 (m, 2 H), 2,59 - 2,81 (m, 2 H), 3,00 - 3,08 (m, 2 H), 3,34 (q, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,43 - 3,57 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,99 - 5,15 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 6 H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

[1153] Ejemplo de referencia 200

N-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina

[1155]

A una solución (30 mL) de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (3 g) y 4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexanona (10 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (9,3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,2 g, 20%).

[1156]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,00 (s, 6 H) 0,85 (s, 9 H) 1,44 - 1,81 (m, 9 H) 3,44 (br. s., 1 H) 3,80 - 3,90 (m, 1 H) 4,79 (br. s., 1 H) 7,57 - 7,65 (m, 1 H)

[1157]

Ejemplo de referencia 201

4'-[(7-butil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1159]

Una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (1,5 g) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (7,1 g) en 1,2,4-triclorobenceno (70 mL) se agitó a 190 °C durante 6 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, acetato de etilo se añadió al residuo obtenido. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,6 g, 44%).

[1160]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,27 - 1,57 (m, 4 H) 2,91 - 3,03 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,46 - 7,62 (m, 4 H) 7,73 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 13,13 (br. s., 1 H)

[1161]

Ejemplo de referencia 202

3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (tiempo de retención: largo)

[1163]

El racemato (500 g) del compuesto del título obtenido en Ejemplo de referencia 107 se resolvió usando una columna quiral para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (185 g, 99%ee, 37%).

[1164]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,90 - 1,11 (m, 12 H), 1,16 - 1,39 (m, 2 H), 1,54 - 1,75 (m, 4 H), 1,94 - 2,14 (m, 2 H), 2,47 - 2,68 (m, 2 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 3,24 (q, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,30 - 3,44 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 4,06 (s, 1 H), 4,80 - 4,97 (m, 1 H), 7,26 - 7,39 (m, 2 H), 7,41 - 7,50 (m, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 2 H), 7,75 - 7,83 (m, 1 H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

Análisis de exceso enantiomérico

columna: CHIRALPAK IA 4,6 mm ID×250 mmL

fase móvil: n-Hex/IPA = 90/10 (v/v)

tasa de flujo: 1,0 mL/min

temperatura: 40 °C

detección: UV 254 nm

concentración: 1 mg/mL (n-Hex/IPA = 90/10)

volumen de inyección: 0,01 mL

tiempo de retención: 26,4 min

[1165]

Ejemplo de referencia 203

4'-({5-oxo-7-propil-4-[(3a'R,6a'S)-tetrahidroespiro[ciclohexan-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1167]

Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,75 g), tetrahidrofuran-3,4-diol (0,48 g), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,028 g) y tolueno (25 mL) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica agitando a 110 °C durante 16 h en

un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,77 g, 90%).

[1168]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,57 - 2,11 (m, 8 H), 2,83 - 3,07 (m, 4 H), 3,39 - 3,47 (m, 2 H), 4,00 - 4,18 (m, 4 H), 4,75 - 4,86 (m, 2 H), 5,02 - 5,15 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H)

[1169]

Ejemplo de referencia 204

4'-{[4-(trans-4-{[(3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]oxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1171]

Una mezcla de 4'-({5-oxo-7-propil-4-[(3a'R,6a'S)-tetrahidroespiro[ciclohexan-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,77 g), cianoborhidruro de sodio (0,45 g), complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico(0,88 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,14 g, 18%).

[1172]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,42 - 1,88 (m, 6 H) 2,07 - 2,26 (m, 2 H) 2,63 - 2,87 (m, 3 H) 2,98 - 3,08 (m, 2 H) 3,39 - 4,27 (m, 9 H) 4,99 - 5,15 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1173]

Ejemplo de referencia 205

4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1175]

A una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (5 g), metanol (20 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió borhidruro de sodio (0,61 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3 g, 58%).

[1176]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,42 - 1,85 (m, 8 H) 2,06 - 2,18 (m, 2 H) 2,65 - 2,82 (m, 2 H) 2,98 - 3,07 (m, 2 H) 3,74 - 3,90 (m, 1 H) 4,99 - 5,14 (m, 1 H) 7,33 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,90 - 7,93 (m, 1 H)

[1177]

Ejemplo de referencia 206

[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[1179]

A una mezcla de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1 g), acetato de rodio (I) (0,023 g) y cloruro de metileno (10 mL) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,64 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,68 g, 59%).

[1180]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,30 (t, J = 7,20 Hz, 3 H) 1,43 - 1,87 (m, 6 H) 2,16 - 2,28 (m, 2 H) 2,62 - 2,79 (m, 2 H) 2,97 - 3,08 (m, 2 H) 3,44 - 3,58 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,13 (s, 2 H) 4,23 (q, J = 7,20 Hz, 2 H) 5,01 - 5,14 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,82, 1,04 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1181]

Ejemplo de referencia 207

4'-({4-[(5R,8R)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-oxa-2-azaespiro[4,5]dec-2-en-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1183]

A una solución (40 mL) de 4'-{[4-(4-metilideneciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,89 g) y trietilamina (5,4 mL) en cloruro de metileno se añadió cloro(hidroxiimino)etanoato de etilo (5,8 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y la mezcla se añadió a una mezcla de bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 11 mL), cloruro de cerio anhidro (0,92 g) y tetrahidrofurano (15 mL) agitado a 0 °C durante 1 h previamente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 19%).

[1184]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,51 (s, 6 H) 1,65 - 1,99 (m, 8 H) 2,66 - 2,84 (m, 2 H) 2,97

- 3,08 (m, 4 H) 4,02 (s, 2 H) 5,04 - 5,18 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

[1185]

Ejemplo de referencia 208

4'-({4-[(5S,8S)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-oxa-2-azaespiro[4,5]dec-2-en-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1187]

A una solución (40 mL) de 4'-{[4-(4-metilideneciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,89 g) y trietilamina (5,4 mL) en cloruro de metileno se añadió cloro(hidroxiimino)etanoato de etilo (5,8 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y la mezcla se añadió a una mezcla de bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 9,3 mL), cloruro de cerio anhidro (0,77 g) y tetrahidrofurano (15 mL) agitado a 0 °C durante 1 h previamente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,1 g, 19%).

[1188]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,48 (s, 6 H) 1,61 - 1,79 (m, 6 H) 2,06 - 2,18 (m, 2 H) 2,82 (s, 2 H) 2,99 - 3,21 (m, 4 H) 4,02 (s, 2 H) 5,12 (t, J = 12,62 Hz, 1 H) 7,34 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H)

[1189]

Ejemplo de referencia 209

4'-[(4-{trans-4-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1191]

A una solución (40 mL) de 4'-({5-oxo-4-[4-(prop-2-en-1-iloxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (2,7 g) y trietilamina (7,5 mL) en cloruro de metileno se añadió cloruro de N-hidroxietanimidoílo (5 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,86 g, 28%).

[1192]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,35 - 1,52 (m, 2 H) 1,66 - 1,84 (m, 4 H) 1,99 (s, 3 H) 2,12 - 2,21 (m, 2 H) 2,60 - 2,85 (m, 3 H) 2,93 - 3,07 (m, 3 H) 3,41 - 3,53 (m, 2 H) 3,57 - 3,67 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,63 - 4,76 (m, 1 H) 4,98 - 5,12 (m, 1 H) 7,34 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1193]

Ejemplo de referencia 210

Ácido [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acético

[1195]

Una mezcla de [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (1,1 g), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10 mL), metanol (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 4 con agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de

etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,9 g, 90%).

[1196]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,23 - 1,40 (m, 2 H) 1,54 - 1,76 (m, 4 H) 2,06 - 2,18 (m, 2 H) 2,53 - 2,66 (m, 2 H) 2,91 - 3,02 (m, 2 H) 3,29 - 3,48 (m, 1 H) 4,00 (s, 2 H) 4,06 (s, 2 H) 4,85 - 4,98 (m, 1 H) 7,38 - 7,64 (m, 6 H) 7,74 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 12,37 (br. s., 1 H)

[1197]

Ejemplo de referencia 211

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida

[1199]

Una mezcla de ácido [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acético (0,9 g), clorhidrato de N-metoximetanamina (0,25 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,39 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,49 g), trietilamina (0,36 mL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,75 g, 77%).

[1200]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,44 - 1,85 (m, 6 H) 2,20 - 2,31 (m, 2 H) 2,62 - 2,81 (m, 2 H) 2,99 - 3,07 (m, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 3,47 - 3,62 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 4,32 (s, 2 H) 5,00 - 5,15 (m, 1 H) 7,33 - 7,50 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H)

[1201]

Ejemplo de referencia 212

4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1203]

2-[(Trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,75 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 3 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,48 g, 69%).

[1204]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,43 - 1,85 (m, 6 H) 2,15 - 2,27 (m, 5 H) 2,59 - 2,78 (m, 2 H) 2,98 - 3,08 (m, 2 H) 3,40 - 3,54 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,09 (s, 2 H) 5,00 - 5,14 (m, 1 H) 7,34 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1205]

Ejemplo de referencia 213

4'-({4-[trans-4-(2-{[[ter-butil(dimetil)silil]oxi}propoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1207]

A una mezcla de 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,48 g), metanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se añadió borhidruro de sodio (0,042 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de evaporar

el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), se añadieron 2,6-lutidina (0,16 mL) y trifluorometansulfonato de ter-butil(dimetil)sililo (0,32 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,45 g, 77%).

[1208]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,08 (s, 6 H) 0,90 (s, 9 H) 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3H) 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 3 H) 1,32 - 1,52 (m, 2 H) 1,67 - 1,84 (m, 4 H) 2,14 - 2,25 (m, 2 H) 2,60 - 2,78 (m, 2 H) 3,04 (dd, J = 10,4, 5,5 Hz, 2 H) 3,22 - 3,51 (m, 1 H) 3,36 - 3,48 (m, 2 H) 3,85 - 3,95 (m, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 4,99 - 5,15 (m, 1 H) 7,34 - 7,52 (m, 6 H) 7,60 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

[1209]

Ejemplo de referencia 214

4'-({5-oxo-7-propil-4-[(3a'R,6a'S)-tetrahidro-3a'H-spiro[ciclohexan-1,2'-ciclopenta[d][1,3]dioxol]-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1211]

Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,75 g), ciclopentano-1,2-diol (0,42 g), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,018 g) y tolueno (30 mL) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica agitando a 110 °C durante 16 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,2 g, 100%).

[1212]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,33 - 1,59 (m, 4 H), 1,65 - 2,10 (m, 10 H), 2,80 - 3,06 (m, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 4,60 - 4,70 (m, 2 H), 5,00 - 5,14 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H)

[1213]

Ejemplo de referencia 215

4'-{[4-(trans-4-{[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]oxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1215]

Una mezcla de 4'-({5-oxo-7-propil-4-[(3a'R,6a'S)-tetrahidro-3a'H-spiro[ciclohexan-1,2'-ciclopenta[d][1,3]dioxol]-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,2 g), cianoborhidruro de sodio (0,65 g), complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (1,3 mL) y tetrahidrofurano (30 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,82 g, 72%).

[1216]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,39 - 1,89 (m, 12 H), 2,11 - 2,25 (m, 2 H), 2,62 - 2,81 (m, 2 H), 2,99 - 3,07 (m, 2 H), 3,38 - 3,45 (m, 1 H), 3,48 - 3,59 (m, 1 H), 3,81 - 3,89 (m, 1 H), 3,98 - 4,06 (m, 2 H), 4,99 - 5,15 (m, 1 H), 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,72 - 7,77 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H)

[1217]

Ejemplo de referencia 216

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida

[1219]

Una mezcla de [(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (3,6 g), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (50 mL), metanol (50 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 4 con agua (20 mL) y ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 mL), se añadieron clorhidrato de N-metoximetanamina (0,92 g), 1-hidroxibenzotriazol (1,5 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,8 g) y trietilamina (1,3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,1 g, 33%).

[1220]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,43 - 1,84 (m, 6 H) 2,20 - 2,31 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,64 - 2,81 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 3,52 - 3,63 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,98 (s, 2 H) 4,33 (s, 2 H) 4,94 - 5,11 (m, 1 H) 7,31 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H)

[1221]

Ejemplo de referencia 217

4'-({2-metil-5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1223]

2-[(Trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (1 g) se

disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 1,7 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,56 g, 60%).

[1224]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,41 - 1,58 (m, 2 H) 1,66 - 1,84(m, 4 H) 2,13 - 2,24 (m, 5 H) 2,43 (s, 3 H) 2,62 - 2,79 (m, 2 H) 2,94 -3,02 (m, 2 H) 3,40 - 3,53 (m, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,10 (s, 2 H) 4,94 - 5,09 (m, 1 H) 7,32 - 7,51 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[1225]

Ejemplo de referencia 218

4'-[(4-{trans-4-[(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}prop-2-en-1-il)oxi]ciclohexil}-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1227]

A una solución (10 mL) de 4'-({2-metil-5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,56 g) y diisopropiletilamina (0,36 mL) en cloruro de metileno se añadió trifluorometansulfonato de ter-butil(dimetil)sililo (0,36 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,5 g, 72%).

[1228]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,18 (s, 6 H) 0,94 (s, 9 H) 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3H) 1,39 - 1,56 (m, 2 H) 1,65 - 1,82 (m, 4 H) 2,13 - 2,23 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H)2,63 - 2,80 (m, 2 H) 2,93 - 3,03 (m, 2 H) 3,42 - 3,56 (m, 1 H) 3,86 (s, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,24 (s, 1 H) 4,39 (s, 1 H) 4,92 - 5,09 (m, 1 H) 7,33- 7,51 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[1229]

Ejemplo de referencia 219

4'-[(4-{trans-4-[(1-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclopropil)metoxi]ciclohexil}-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1231]

A una solución (10 mL) de dietilzinc (solución 1,0 M de hexano, 5,3 mL) en cloruro de metileno se añadió una solución (5 mL) de cloro(yodo)metano (0,38 mL) en cloruro de metileno a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Una solución (5 mL) de 4'-[(4-{trans-4-[(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}prop-2-en-1-il)oxi]ciclohexil}-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g) en cloruro de metileno se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,26 g, 52%).

[1232]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,13 (s, 6 H) 0,55 - 0,62 (m, 2 H) 0,70 - 0,77 (m, 2 H) 0,85 (s, 9 H) 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,37 - 1,55 (m, 2 H) 1,66 - 1,83 (m, 4 H) 2,13 - 2,23 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,62 - 2,80 (m, 2 H) 2,93 - 3,02 (m, 2 H) 3,37 - 3,49 (m, 3 H) 3,99 (s, 2 H) 5,00 (t, J = 12,6

Hz, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H)

[1233]

Ejemplo de referencia 220

4'-({4-[trans-4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}propoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1235]

A una mezcla de 4'-({2-metil-5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,33 g), metanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se añadió borhidruro de sodio (0,034 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), se añadieron 2,6-lutidina (0,11 mL) y trifluorometansulfonato de ter-butil(dimetil)sililo (0,21 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,27 g, 67%).

[1236]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,08 (s, 6 H) 0,90 (s, 9 H) 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3H) 1,15 (d, J = 6,2 Hz, 3 H) 1,35 - 1,51 (m, 2 H) 1,64 - 1,82 (m, 4 H) 2,13 - 2,23 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,62 - 2,80 (m, 2 H) 2,92 - 3,02 (m, 2 H) 3,24 - 3,31 (m, 1 H) 3,37 - 3,49 (m, 2 H) 3,87 - 3,96 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 5,00 (t, J = 12,2Hz, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[1237]

Ejemplo de referencia 221

4'-({2-metil-5-oxo-4-[trans-4-(2-oxobutoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1239]

2-[(Trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,3 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se añadió bromuro de etilmagnesio (solución 3,0 M de éter dietílico, 0,52 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,34 g, 100%).

[1240]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,01 - 1,11 (m, 6 H) 1,41 - 1,85 (m, 6 H) 2,14 - 2,24 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,52 (q, J = 7,2 Hz, 2 H) 2,63 - 2,81 (m, 2 H) 2,93 - 3,02 (m, 2 H) 3,39 - 3,53 (m, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 4,95 - 5,08 (m, 1 H) 7,33 - 7,50 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[1241]

Ejemplo de referencia 222

4'-({4-[trans-4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}butoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1243]

A una mezcla de 4'-({2-metil-5-oxo-4-[trans-4-(2-oxobutoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,34 g), metanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se añadió borhidruro de sodio (0,035 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida

se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), se añadieron 2,6-lutidina (0,10 mL) y trifluorometansulfonato de ter-butil(dimetil)sililo (0,21 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,29 g, 71%).

[1244]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,08 (s, 6 H) 0,90 (s, 12 H) 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,32 - 1,81 (m, 8 H) 2,12 - 2,23 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,63 - 2,80 (m, 2 H) 2,94 - 3,02 (m, 2 H) 3,30 - 3,48 (m, 3 H) 3,66 - 3,75 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,93 - 5,07 (m, 1 H) 7,33 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1
H)

[1245]

Ejemplo de referencia 223

4'-({4-[trans-4-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1247]

[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,5 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se añadió bromuro de etilmagnesio (solución 3,0 M de éter dietílico, 0,75 mL) a 0 °C. Tras agitar a la misma temperatura durante 16 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 49%).

[1248]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 6 H) 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,34 - 1,56 (m, 6 H) 1,65 - 1,84 (m, 4 H) 2,11 - 2,22 (m, 2 H) 2,60 - 2,78 (m, 2 H) 2,97 - 3,08 (m, 2 H) 3,34 (s, 2 H) 3,42 (t, J = 11,0 Hz, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 5,00 - 5,13 (m, 1 H) 7,34 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1249]

Ejemplo de referencia 224

4'-{[4-(6,13-dioxadiespiro[3,2,5,2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1251]

Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]tiazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (3 g), ciclobutan-1,1-diildimetanol (1,1 g), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,036 g) y tolueno (60 mL) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica agitando a 110 °C durante 16 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,7 g, 100%).

[1252]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,29 - 1,43 (m, 2 H) 1,46 - 1,65 (m, 4 H) 1,67 - 1,91 (m, 6 H) 2,22 - 2,34 (m, 2 H) 2,60 - 2,80 (m, 2 H) 2,91 - 3,02 (m, 2 H) 3,70 (d, J = 8,1 Hz, 4 H) 3,98 (s, 2 H) 4,94 (t, J = 12,2 Hz, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 7,45 - 7,63 (m, 4 H) 7,73 - 7,82 (m, 1 H) 7,92 (d, J = 1,1 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

[1253]

Ejemplo de referencia 225

4'-{[4-(trans-4-{[1-(hidroximetil)ciclobutil]metoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1255]

Una mezcla de 4'-{[4-(6,13-dioxadiespiro[3,2,5,2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (3,7 g), cianoborhidruro de sodio (1,3 g), complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (2,5 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,8 g, 47%).

[1256]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,19 - 1,36 (m, 2 H), 1,48 - 1,86 (m, 10 H), 2,05 - 2,16 (m, 2 H), 2,52 - 2,69 (m, 2 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,22 - 3,37 (m, 3 H), 3,39 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,45 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,82 - 5,00 (m, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 2 H), 7,46 - 7,63 (m, 4 H), 7,72 - 7,83 (m, 1 H), 7,93 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H)

[1257]

Ejemplo de referencia 226

4'-[(4-{trans-4-[(1-formilciclobutil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1259]

A una mezcla de 4'-{[4-(trans-4-{[1-(hidroximetil)ciclobutil]metoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,7 g), trietilamina (0,86 mL) y dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió una solución (5 mL) de complejo de trióxido de azufre-piridina (0,59 g) en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,7 g, 100%).

[1260]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,20 - 1,37 (m, 2 H), 1,53 - 1,96 (m, 8 H), 2,03 - 2,23 (m, 4 H), 2,52 - 2,68 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m,2 H), 3,25 - 3,44 (m, 3 H), 3,99 (s, 2 H), 4,90 (t, J = 12,2 Hz, 1 H), 7,38 - 7,43 (m, 2 H), 7,46 - 7,62 (m, 4 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H), 7,93 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz,1 H), 8,19 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H)

[1261]

Ejemplo de referencia 227

Ácido 1-{[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]metil}ciclobutancarboxílico

[1263]

Una mezcla de 4'-[(4-{trans-4-[(1-formilciclobutil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,7 g), clorito de sodio (0,21 g), dihidrógeno-fosfato de sodio (0,15 g), 2-metil-2-buteno (0,53 mL), n-butanol (10 mL), tetrahidrofurano (5 mL) y agua (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,47 g, 65%).

[1264]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,19 - 1,36 (m, 2 H), 1,53 - 1,94 (m, 8 H), 2,03 - 2,29 (m, 4 H), 2,52 - 2,66 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m,2 H), 3,25 - 3,39 (m, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,83 - 4,97 (m, 1 H), 7,37 - 7,44 (m, 2 H), 7,45 - 7,61 (m, 4 H), 7,72 - 7,82 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 12,13 (br.s., 1 H)

[1265]

Ejemplo de referencia 228

1-{[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]metil}ciclobutancarboxamida

[1267]

Una mezcla de ácido 1-{[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]metil}ciclobutancarboxílico (0,4 g), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,24 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,26 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,37 g, 93%).

[1268]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,21 - 1,39 (m, 2 H), 1,51 -1,92 (m, 8 H), 2,04 - 2,28 (m, 4 H), 2,52 - 2,66 (m, 2 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 3,26 - 3,40 (m, 1 H), 3,64 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,91 (t, J = 12,3 Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 2 H), 7,45 - 7,62 (m, 4 H), 7,77 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,93 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H)

[1269]

Ejemplo de referencia 229

4'-{[4-(trans-4-{[1-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclobutil]metoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1271]

A una mezcla de 4'-{[4-(trans-4-{[1-(hidroximetil)ciclobutil]metoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), 2,6-lutidina (0,14 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se añadió trifluorometansulfonato de ter-butil(dimetil)sililo (0,18 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La

mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,31 g, 86%).

[1272]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,05 (s, 6 H), 0,88 (s, 9 H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,21 - 1,36 (m, 2 H), 1,51 - 1,86 (m, 10 H), 2,04 - 2,15 (m, 2 H), 2,52 - 2,66(m, 2 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 3,40 (s, 2 H), 3,51 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,91 (t, J = 12,1 Hz, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 2 H), 7,46 - 7,62 (m, 4 H), 7,73 - 7,83 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H)

[1273]

Ejemplo de referencia 230

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[1275]

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (3,3 g) y N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1 g) se agitó a 250 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,2 g, 50%).

[1276]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,52 - 1,84 (m, 8 H), 2,71 -2,88 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 3,83 - 3,97 (m, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 4,98 (t, J = 12,5 Hz, 1 H), 7,24 - 7,45 (m, 3 H), 7,55 - 7,66 (m, 2 H), 7,81 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

[1277]

Ejemplo de referencia 231

2'-fluoro-4'-{[4-(4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1279]

Una mezcla de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (1,2 g), ácido clorhídrico 3 N (50 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,17 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,95 g, 88%).

[1280]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,21 - 1,71 (m, 6 H) 1,88 - 1,99 (m, 2 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,41 - 3,54 (m, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 4,64 (d, J = 4,5 Hz, 1 H) 4,87 (t, J = 12,2 Hz, 1 H) 7,21 - 7,45 (m, 3 H) 7,55 - 7,66 (m, 2 H) 7,76 -7,85 (m, 1 H) 7,96 (d, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

[1281]

Ejemplo de referencia 232

2'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1283]

A una mezcla de 2'-fluoro-4'-{[4-(4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,95 g), acetato de rodio (I) (0,007 g) y tolueno (20 mL) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,96 mL) a 80 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se

concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 5,8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 23%).

[1284]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,22 - 1,38 (m, 2 H), 1,53 - 1,77 (m, 4 H), 2,06 - 2,15 (m, 2 H), 2,52 - 2,68 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,25 - 3,37 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,22 (s, 1 H), 4,82 - 4,99 (m, 1 H), 7,22 - 7,45 (m, 3 H), 7,54 - 7,66 (m, 2 H), 7,80 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H)

[1285]

Ejemplo de referencia 233

4'-({7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1287]

A una mezcla de 4'-{[7-butil-4-(4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,61 g), acetato de rodio (I) (0,006 g) y tolueno (30 mL) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,62 mL) a 80 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 1,9 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico

1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,22 g, 31%).

[1288]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,21 - 1,56 (m, 6 H), 1,65 - 1,76 (m, 2 H), 2,06 - 2,16 (m, 2 H), 2,53 - 2,65 (m, 2 H), 2,91 - 3,03 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,23 (s, 1 H), 4,92 (t, J = 12,4 Hz, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 2 H), 7,46 - 7,62 (m, 4 H), 7,74 - 7,81 (m, 1 H), 7,91 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H)

[1289]

Ejemplo de referencia 234

3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1291]

A una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,71 g), acetato de rodio (I) (0,006 g) y tolueno (30 mL) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,71 mL) a 80 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 2,2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna

de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,18 g, 22%).

[1292]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,07 (s, 6 H) 1,21 - 1,37 (m, 2 H) 1,56 - 1,75 (m, 4 H) 2,04 - 2,16 (m, 2 H) 2,51 - 2,65 (m, 2 H) 2,92 - 3,01(m, 2 H) 3,19 (s, 2 H) 3,24 - 3,35 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,22 (s, 1 H) 4,81 - 4,97 (m, 1 H) 7,25 - 7,49 (m, 3 H) 7,55 - 7,68 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,95 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

[1293]

Ejemplo de referencia 235

4'-[(4-{trans-4-[2-(metilsulfanil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1295]

Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,2 g), cloruro de p-toluensulfonilo (0,089 g), trietilamina (0,066 mL), 4-dimetilaminopiridina (0,005 g) y acetonitrilo (10 mL) se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (15 mL), se añadió tiometilato de sodio (solución acuosa al 15%, 1,8 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 94%).

[1296]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 - 1,37 (m, 2 H), 1,52 - 1,76 (m, 4 H), 2,05 - 2,15 (m, 5 H), 2,55 - 2,68 (m, 4 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 3,32 - 3,41 (m, 1 H), 3,61 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,82 - 4,99 (m,

1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,46 - 7,62 (m, 4 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H)

[1297]

Ejemplo de referencia 236

Acetato de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-1,1-dimetiletilo

[1299]

Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,2 g), anhídrido acético (5 mL) y piridina (5 mL) se agitó a 120 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,1 g, 47%).

[1300]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,22 - 1,39 (m, 8 H), 1,51 -1,74 (m, 4 H), 1,93 (s, 3 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,52 -2,63 (m, 2 H), 2,86 - 2,96 (m, 2 H), 3,23 - 3,31 (m, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,81 - 4,95 (m, 1 H), 7,35 - 7,43 (m, 2 H), 7,45 - 7,62 (m, 4 H), 7,73 - 7,81(m, 1 H), 7,90 - 7,96 (m, 1 H)

[1301]

Ejemplo de referencia 237

4'-{[7-butil-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1303]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (15 g), N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (5 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (1,4 mL) y N,N-dietilanilina (80 mL) se agitó a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada y se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (6,4 g, 57%).

[1304]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,28 - 1,84 (m, 10 H), 2,37 (s, 3 H), 2,68 -2,87 (m, 2 H), 2,88 - 2,97 (m, 2 H), 3,82 - 4,00 (m, 6 H), 4,93 (t, J = 12,3 Hz, 1 H), 7,36 - 7,42 (m, 2 H), 7,44 - 7,61 (m, 4 H), 7,73 - 7,83 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1 H)

[1305]

Ejemplo de referencia 238

4'-{[7-butil-4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1307]

Una mezcla de 4'-{[7-butil-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (6,4 g), ácido clorhídrico 3 N (40 mL) y tetrahidrofurano (40 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL) y metanol (30 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,67 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,9 g, 83%).

[1308]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,19 - 1,69 (m, 8 H), 1,88 -2,00 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,51 -2,64 (m, 2 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H), 3,39 - 3,55 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,65 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 4,83 (t, J = 11,9 Hz, 1

H), 7,34 - 7,42 (m, 2 H), 7,45 - 7,62 (m, 4 H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 1 H)

[1309]

Ejemplo de referencia 239

4'-({7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1311]

A una mezcla de 4'-{[7-butil-4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,45 g), acetato de rodio (I) (0,004 g) y tolueno (10 mL) se añadió gota a gota 3-etoxi-2-metil-3-oxopropan-1-diazonio (0,72 L) a 80 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 2,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,33 g, 63%).

[1312]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 - 1,09 (m, 12 H), 1,21 - 1,73 (m, 8 H), 2,01 - 2,15 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,52 -2,66 (m, 2 H), 2,85 - 2,97 (m, 2 H), 3,25 (q, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,33 - 3,42 (m, 1 H), 3,97 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 4,79 - 4,93 (m, 1 H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,45 - 7,61 (m, 4 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H)

[1313]

Ejemplo de referencia 240

3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1315]

Una mezcla de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (14 g), ácido clorhídrico 3 N (50 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (40 mL) y metanol (40 mL), borhidruro de sodio (1,5 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (12 g, 93%).

[1316]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,12 - 1,98 (m, 8 H), 2,37 (s, 3 H), 2,50 -2,62 (m, 2 H), 2,85 - 2,98 (m, 2 H), 3,38 - 3,55 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,64 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,81 (t, J = 12,1 Hz, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 2 H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1 H)

[1317]

Ejemplo de referencia 241

3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1319]

A una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-

carbonitrilo (0,46 g), acetato de rodio (I) (0,004 g) y tolueno (10 mL) se añadió gota a gota 3-etoxi-2-metil-3-oxopropan-1-diazonio (0,69 mL) a 80 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 2,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,27 g, 50%).

[1320]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,90 - 1,10 (m, 12 H), 1,21 - 1,38 (m, 2 H), 1,53 - 1,72 (m, 4 H), 2,00 - 2,15 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,52 -2,65 (m, 2 H), 2,86 - 2,96 (m, 2 H), 3,24 (q, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,34 - 3,42 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,06 (s, 1 H), 7,25 - 7,66 (m, 5 H), 7,76 - 7,82 (m, 1 H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1 H)

[1321]

Ejemplo de referencia 242

Ácido 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]propanoico

[1323]

A una mezcla de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (4 g), acetato de rodio (I) (0,028 g) y tolueno (70 mL) se añadió gota a gota una solución (10 mL) de 3-etoxi-2-metil-3-oxopropan-1-diazonio (5,5 mL) en tolueno a 80 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y metanol (20 mL) y se añadió

solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,1 g, 89%).

[1324]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,37 - 1,75 (m, 6 H), 2,20 - 2,18 (m, 2 H), 2,51 - 2,65 (m, 2 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 3,33 - 3,44 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,05 - 4,14 (m, 1 H), 4,91 (t, J = 12,1 Hz, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,46 - 7,62 (m, 4 H), 7,73 - 7,81 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 12,47 (br.s., 1 H)

[1325]

Ejemplo de referencia 243

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]propanamida

[1327]

Una mezcla de ácido 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]propanoico (1,1 g), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,42 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,47 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico diluido y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,8 g, 73%).

[1328]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,26 - 1,77 (m, 6 H), 2,04 - 2,17 (m, 2

H), 2,52 - 2,67 (m, 2 H), 2,93 - 3,02 (m, 2 H), 3,30 - 3,40 (m, 1 H), 3,90 (q, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,85 - 4,98 (m, 1 H), 7,14 (s, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,45 - 7,62 (m, 4 H), 7,74 - 7,82 (m, 1 H), 7,89 - 7,98 (m, 1 H), 8,18 (s, 1 H)

[1329]

Ejemplo de referencia 244

3'-fluoro-4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1331]

Una mezcla de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (3,1 g), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,1 g), metanol (50 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetona (20 mL), se añadió ácido clorhídrico 1 N (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,1 g, 76%).

[1332]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,08 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,65 - 1,81 (m, 2 H) 2,03 - 2,13 (m, 2 H) 2,51 - 2,61 (m, 4 H) 3,01 - 3,17 (m, 4 H) 4,04 (s, 2 H) 5,49 - 5,62 (m, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 7,36 - 7,52 (m, 3 H) 7,61 -7,68 (m, 1 H) 7,74 - 7,80 (m, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1333]

Ejemplo de referencia 245

3'-fluoro-4'-({5-oxo-7-propil-4-[(3a'R,6a'S)-tetrahidroespiro[ciclohexan-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-4-

il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1335]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1 g), tetrahidrofuran-3,4-diol (0,26 g), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,005 g) y tolueno (50 mL) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica agitando a 110 °C durante 3 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 100%).

[1336]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,41 - 1,99 (m, 8 H) 2,65 - 2,87 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,32 - 3,39 (m, 2 H) 3,78 - 4,00 (m, 4 H) 4,74 - 4,84 (m, 2 H) 4,87 - 5,01 (m, 1 H) 7,26 - 7,48 (m, 3 H) 7,55 - 7,66 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,95 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

[1337]

Ejemplo de referencia 246

3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-{[(3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]oxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1339]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-({5-oxo-7-propil-4-[(3a'R,6a'S)-tetrahidroespiro[ciclohexan-1,2'-furo[3,4-d][1,3]dioxol]-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,3 g), cianoborhidruro de sodio (2,9 g), complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (5,9 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para

dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,39 g, 30%).

[1340]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,25 - 1,75 (m, 6 H) 2,07 - 2,22 (m, 2 H) 2,53 - 2,67 (m, 2 H) 2,91 - 3,02 (m, 2 H) 3,28 - 4,15 (m, 9 H) 4,54 (d, J = 5,1 Hz, 1 H) 4,81 - 4,96 (m, 1 H) 7,26 - 7,50 (m, 3 H) 7,55 - 7,67 (m, 2 H) 7,75 - 7,84 (m, 1 H) 7,92 - 8,00 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

[1341]

Ejemplo de referencia 247

3'-fluoro-4'-{[5-oxo-4-(trans-4-{[(3R)-4-oxotetrahidrofuran-3-il]oxi}ciclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1343]

3'-Fluoro-4'-{[4-(trans-4-{[(3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]oxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,39 g) se disolvió en acetonitrilo (10 mL), se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (0,45 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,18 g, 45%).

[1344]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,41 - 1,90 (m, 6 H) 2,10 - 2,34 (m, 2 H) 2,65 - 2,84 (m, 2 H) 3,00 - 3,09 (m, 2 H) 3,68 - 4,21 (m, 7 H) 4,38 - 4,47 (m, 1 H) 4,99 - 5,15 (m, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 2 H) 7,34 - 7,52 (m, 3 H) 7,61 - 7,69 (m, 1 H) 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

[1345]

Ejemplo de referencia 248

3'-fluoro-4'-[(4-{trans-4-[(4-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1347]

3'-Fluoro-4'-{[5-oxo-4-(trans-4-{[(3R)-4-oxotetrahidrofuran-3-il]oxi}ciclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,18 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 0,95 mL) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,077 g, 42%).

[1348]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,34 (s, 3 H) 1,42 - 1,87 (m, 6 H) 2,06 - 2,27 (m, 2 H) 2,62 - 2,80 (m, 2 H) 3,00 - 3,09 (m, 3 H) 3,49 - 3,78 (m, 4 H) 3,99 - 4,08 (m, 3 H) 5,00 - 5,15 (m, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 7,33 - 7,50 (m, 3 H) 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1349]

Ejemplo de referencia 249

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-4-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[1351]

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-4'-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (2,9 g), N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,93 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,29 mL) y N,N-dietilanilina (30 mL) se agitó a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con

ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,1 g, 48%).

[1352]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,51 - 1,84 (m, 8 H) 2,36 (s, 3 H) 2,67 - 2,97 (m, 4 H) 3,81 - 3,99 (m, 6 H) 4,92 (t, J = 12,4 Hz, 1 H) 7,36 - 7,50 (m, 4 H) 7,57 - 7,72 (m, 2 H) 7,94 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1 H)

[1353]

Ejemplo de referencia 250

4'-{[4-(2,3-dimetil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-4-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[1355]

Una mezcla de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-4-fluorobifenil-2-carbonitrilo (1,1 g), ácido clorhídrico 3 N (30 mL) y tetrahidrofurano (30 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tolueno (30 mL), se añadieron 2,3-dimetilpropano-1,3-diol (0,2 g) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,004 g) y la mezcla se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica agitando a 110 °C durante 3 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 100%).

[1356]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,01 - 1,25 (m, 6 H) 1,37 - 1,97 (m, 8 H) 2,36 (s, 3 H) 2,66 - 2,84 (m, 2 H) 2,87 - 2,97 (m, 2 H) 3,54 - 4,30 (m, 4 H) 4,87 (t, J = 12,5 Hz, 1 H) 7,34 - 7,51 (m, 4 H) 7,59 - 7,72 (m, 2 H) 7,94 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H)

[1357]

Ejemplo de referencia 251

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1359]

A una solución de N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (11,8 g) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (1,6 mL) en N,N-dietilanilina (60 mL) se añadió gota a gota una solución de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (24 g) en N,N-dietilanilina (40 mL) a 180 °C. La mezcla se agitó durante 3 h y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (19,5 g, 73%).

[1360]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,65 - 1,92 (m, 8 H), 2,48 - 2,68 (m, 2 H), 3,02 - 3,12 (m, 2 H), 3,94 - 4,06 (m, 6 H), 5,23 (br. s., 1H), 6,18 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,34 - 7,48 (m, 6 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 2 H)

[1361]

Ejemplo de referencia 252

4-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1363]

Una mezcla de 4'-{[4-(2,3-dimetil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-4-fluorobifenil-2-carbonitrilo (1,3 g), cianoborhidruro de sodio (0,71 g), complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico(1,4 mL) y tetrahidrofurano (30 mL) se agitó a 40 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de

etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en acetonitrilo (20 mL), se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (0,96 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 0,65 mL) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 18%).

[1364]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,14 - 1,21 (m, 9 H) 1,25 - 1,74 (m, 6 H) 2,04 - 2,13 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,64 (m, 2 H) 2,86 - 2,96(m, 2 H) 3,22 - 3,40 (m, 1 H) 3,93 - 4,09 (m, 3 H) 4,88 (t, J = 11,9 Hz, 1 H) 7,35 - 7,49 (m, 4 H) 7,59 - 7,71 (m, 2 H) 7,94 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H)

[1365]

Ejemplo de referencia 253

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]propanamida

[1367]

A una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1 g), acetato de rodio (I) (0,009 g) y tolueno (20 mL) se añadió gota a gota 3-etoxi-2-metil-3-oxopropan-1-diazonio (1,5 mL) a 80 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL). Una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadieron sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0,21 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico diluido y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,37 g, 65%).

[1368]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,18 - 1,47 (m, 5 H) 1,53 - 1,74 (m, 4 H) 2,04 - 2,17 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,49 - 2,64 (m, 2 H) 2,88 - 2,96 (m, 2 H) 3,27 - 3,41 (m, 1 H) 3,85 - 3,98 (m, 3 H) 4,87 (t, J = 12,2 Hz, 1 H) 7,14 (br. s., 2 H) 7,25 - 7,48 (m, 3 H) 7,56 - 7,65 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,3 Hz, 1 H)

[1369]

Ejemplo de referencia 254

4'-{[4-(6,13-dioxadiespiro[3,2,5,2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[1371]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (3,5 g), ciclobutan-1,1-diildimetanol (1 g), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,014 g) y tolueno (60 mL) se sometió a una reacción de deshidratación azeotrópica agitando a 110 °C durante 16 h en un recipiente de reacción equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,6 g, 86%).

[1372]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,28 - 1,90 (m, 12 H), 2,28 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 2,59 - 2,77 (m, 2 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 3,70 (d, J = 8,1 Hz, 4 H), 3,97 (s, 2 H), 4,83 - 5,01 (m, 1H), 7,25 - 7,48 (m, 3 H), 7,55 - 7,66 (m, 2 H), 7,75 - 7,84 (m, 1 H), 7,95 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H)

[1373]

Ejemplo de referencia 255

3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-{[1-(1-hidroxietil)ciclobutil]metoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1375]

Una mezcla de 4'-{[4-(6,13-dioxadiespiro[3,2,5,2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (3,6 g), cianoborhidruro de sodio (5,3 g), complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (3,1 mL) y tetrahidrofurano (150 mL) se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en acetonitrilo (30 mL), se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (3,4 g) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 4 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 4,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,72 g, 19%).

[1376]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 - 1,00 (m, 5 H) 1,21 - 1,37 (m, 2 H) 1,49 - 2,17 (m, 12 H) 2,51 - 2,66 (m, 2 H) 2,91 - 3,02 (m, 2 H) 3,22 - 3,32 (m, 1 H) 3,36 -3,52 (m, 2 H) 3,57 - 3,67 (m, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,28 (d, J = 5,30 Hz, 1 H) 4,90 (t, J = 12,12 Hz, 1 H) 7,26 - 7,39 (m, 2 H) 7,42 - 7,49 (m, 1 H) 7,55 - 7,66 (m, 2H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

[1377]

Ejemplo de referencia 256

4'-[(4-{trans-4-[(1-acetilciclobutil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[1379]

3'-Fluoro-4'-{[4-(trans-4-{[1-(1-hidroxietil)ciclobutil]metoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,72 g) se disolvió en acetonitrilo (20 mL), se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (0,77 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

4 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,65 g, 89%).

[1380]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,18 - 1,34 (m, 2 H) 1,54 - 1,95 (m, 8 H) 2,03 - 2,13 (m, 5 H) 2,17 - 2,29 (m, 2 H) 2,52 - 2,64 (m, 2 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 3,25 - 3,39 (m, 1 H) 3,77 (s, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,81 - 4,96 (m, 1 H) 7,25 - 7,39 (m, 2 H) 7,42 - 7,50 (m, 1 H) 7,55 - 7,67 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

[1381]

Ejemplo de referencia 257

3'-fluoro-4'-[(4-{trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1383]

A una mezcla de 4'-[(4-{trans-4-[(1-acetilciclobutil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), peróxido de hidrógeno al 30%, agua (2,1 g) y cloroformo (10 mL) se añadió gradualmente anhídrido trifluoroacético (2,1 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 24 h. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (5 mL), se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5 mL) y la mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,19 g, 65%).

[1384]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,21 - 1,76 (m, 8 H) 1,80 - 2,19 (m, 6 H) 2,51 - 2,66 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,32 - 3,43 (m, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,81 - 4,97 (m, 2 H) 7,26 - 7,49 (m, 3 H) 7,55 - 7,66 (m, 2 H) 7,75 - 7,84 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

[1385]

Ejemplo de referencia 258

3-metilidenciclobutancarboxilato de propilo

[1387]

Una mezcla de ácido 3-metilidenciclobutancarboxílico (18 g), hidruro de sodio (6,9 g) y N,N-dimetilformamida (300 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió yoduro de propilo (17 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por destilación (45 - 50 °C, 2 mmHg) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (16 g, 66%).

[1388]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,52 - 1,65 (m, 2 H) 2,78 - 2,94 (m, 4 H) 3,08 - 3,23 (m, 1 H) 4,00 (t, J = 6,7 Hz, 2 H) 4,76 - 4,83 (m, 2 H)

[1389]

Ejemplo de referencia 259

3-oxociclobutancarboxilato de propilo

[1391]

Se insufló gas ozono en una solución (200 mL) de 3-metilidenciclobutancarboxilato de propilo (15 g) en metanol a -78 °C durante 2 h. El sulfuro de dimetilo (21 g) se añadió a la mezcla de reacción a la misma temperatura y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla obtenida se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (13 g, 88%).

[1392]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,54 - 1,69 (m, 2 H) 3,17 - 3,40 (m, 5 H) 4,04 (t, J = 6,2 Hz, 2 H)

[1393]

Ejemplo de referencia 260

3-(4H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclobutancarboxilato de propilo

[1395]

A una solución (100 mL) de 1H-1,2,4-triazol-3-amina (6,7 g) y 3-oxociclobutancarboxilato de propilo (14 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (14 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (8,8 g, 49%).

[1396]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83 - 0,93 (m, 3 H) 1,50 - 1,66 (m, 2 H) 2,00 - 2,58 (m, 4 H) 2,70 - 3,08 (m, 1 H) 3,82 - 4,19 (m, 3 H) 6,67 - 7,57 (m, 1 H) 11,79 - 13,06 (m, 1 H)

[1397]

Ejemplo de referencia 261

3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutancarboxilato de propilo

[1399]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (12 g), 3-(4H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclobutancarboxilato de propilo (4 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (1,2 mL) y N,N-dietilanilina (50 mL) se agitó a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros geométricos (5 g, 55%).

[1400]

Una forma trans: ^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,97 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,63 - 1,80 (m, 4 H) 2,61 - 2,73 (m, 2 H) 2,99 - 3,08 (m, 2 H) 3,32 - 3,52 (m, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 4,11 (t, J = 6,63 Hz, 2 H) 5,82 - 5,95 (m, 1 H) 7,35 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H)

Una forma cis: ^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,97 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,05 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,61 - 1,79 (m, 4 H) 2,61 - 2,76 (m, 2 H) 2,87 - 3,09 (m, 3 H) 3,37 - 3,53 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,06 - 4,16 (m, 2 H) 5,31 - 5,48 (m, 1 H) 7,36 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,73 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

[1401]

Ejemplo de referencia 262

4'-{[4-(trans-3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1403]

Una mezcla de 3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutancarboxilato de propilo (5 g), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10 mL), metanol (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 4 con agua y ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión

reducida. El extracto obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 mL), se añadieron clorhidrato de N-metoximetanamina (1,4 g), 1-hidroxibenzotriazol (2,3 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,8 g) y trietilamina (2,1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 8,1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 28%).

[1404]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,51 - 1,72 (m, 2 H) 2,16 (s,3 H) 2,41 - 2,49 (m, 2 H) 2,91 - 3,00 (m, 2 H) 3,15 - 3,31 (m, 2 H) 3,39 - 3,51(m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 5,34 - 5,54 (m, 1 H) 7,37 - 7,62 (m, 6 H) 7,74 - 7,81 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H)

[1405]

Ejemplo de referencia 263

4'-{[4-(cis-3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1407]

Una mezcla de 3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutancarboxilato de propilo (5 g), solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10 mL), metanol (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 4 con agua

y ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El extracto obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 mL), se añadieron clorhidrato de N-metoximetanamina (1,4 g), 1-hidroxibenzotriazol (2,3 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,8 g) y trietilamina (2,1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 6,1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,2 g, 49%).

[1408]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,49 - 1,69 (m, 2 H) 2,11 (s,3 H) 2,40 - 2,49 (m, 2 H) 2,89 - 3,23 (m, 5 H) 3,98 (s, 2 H) 5,28 - 5,43 (m, 1 H) 7,37 - 7,63 (m, 6 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

[1409]

Ejemplo de referencia 264

4'-{[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1411]

A una mezcla de 4'-{[4-(trans-3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,3 g), peróxido de

hidrógeno acuoso al 30% (3,5 g) y cloroformo (20 mL) se añadió gradualmente anhídrido trifluoroacético (7,7 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 24 h. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL), se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,28 g, 23%).

[1412]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,51 - 1,67 (m, 2 H) 2,11 - 2,24 (m, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,15 - 3,28 (m, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,42 - 4,54 (m, 1 H) 5,12 (d, J = 4,9 Hz, 1 H) 5,78 (t, J = 8,7 Hz, 1 H) 7,37 - 7,63 (m, 6 H) 7,73 - 7,81 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)

[1413]

Ejemplo de referencia 265

4'-{[4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1415]

A una mezcla de 4'-{[4-(cis-3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (2,2 g), peróxido de hidrógeno al 30% acuoso (5,9 g) y cloroformo (30 mL) se añadió gradualmente anhídrido trifluoroacético (13 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 24 h. Hidrógeno-carbonato de sodio

acuoso saturado y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL), se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,58 g, 27%).

[1416]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,51 - 1,68 (m, 2 H) 2,11 - 2,23 (m, 2 H) 2,91 - 3,02 (m, 2 H) 3,17 - 3,29 (m, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,49 (t, J = 6,6 Hz, 1 H) 5,12 (br.s., 1 H) 5,70 - 5,86 (m, 1 H) 7,37 - 7,62 (m, 6 H), 7,74 - 7,81 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 1,1 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)

[1417]

Ejemplo de referencia 266

[(cis-3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo

[1419]

A una mezcla de 4'-{[4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g), acetato de rodio (I) (0,003 g) y tolueno (20 mL) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,66 mL) a 80 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 57%).

[1420]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 - 0,99 (m, 3 H) 1,14 - 1,25 (m, 3 H) 1,52 - 1,68(m, 2 H) 2,56 - 2,66 (m, 2 H) 2,91 - 3,19 (m, 4 H) 3,85 - 4,19 (m, 7 H) 4,88 - 5,05 (m, 1 H) 7,38 - 7,62 (m, 4 H) 7,73 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

[1421]

Ejemplo de referencia 267

4'-({4-[cis-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1423]

[(cis-3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo (0,2 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 1,2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,15 g, 78%).

[1424]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,09 (s, 6 H) 1,53 - 1,68 (m, 2 H) 2,54 - 2,66 (m, 2 H) 2,91 - 3,08 (m, 4 H) 3,11 (s, 2 H) 3,76 - 3,88 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,31 (s, 1 H) 4,85 - 4,99 (m, 1 H) 7,38 - 7,63 (m, 6 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)

[1425]

Ejemplo de referencia 268

[(trans-3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo

[1427]

A una mezcla de 4'-{[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,28 g), acetato de rodio

(I) (0,0028 g) y tolueno (10 mL) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,62 mL) a 80 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,056 g, 17%).

[1428]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,26 - 1,33 (m, 3 H) 1,65 - 1,78 (m, 2 H) 2,49 - 2,61 (m, 2 H) 2,97 - 3,06 (m, 2 H) 3,21 - 3,36 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,05 (s, 2 H) 4,19 - 4,28 (m, 2 H) 4,52 - 4,64 (m, 1 H) 5,82 - 5,99 (m, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

[1429]

Ejemplo de referencia 269

4'-({4-[trans-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1431]

[(trans-3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo (0,08 g) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 0,46 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,056 g, 72%).

[1432]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,24 (s, 6 H) 1,66 - 1,79 (m, 2 H) 2,33 (br. s., 1 H) 2,40 - 2,51 (m, 2 H) 2,99 - 3,07 (m, 2 H) 3,22 (s, 2 H) 3,25 - 3,38 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,43 (t, J = 6,8 Hz, 1 H) 5,81 - 5,95

(m, 1 H) 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H)

[1433]

Ejemplo de referencia 270

4'-({4-[trans-3-(2-etil-2-hidroxibutoxi)ciclobutil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1435]

[(trans-3-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo (0,077 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se añadió bromuro de etilmagnesio (solución 3,0 M de éter dietílico, 0,15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,06 g, 76%).

[1436]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 6 H) 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,46 - 1,61 (m, 4 H) 1,63 - 1,79 (m, 2 H) 2,40 - 2,51 (m, 2 H) 2,98 - 3,08 (m, 2H) 3,22 - 3,37 (m, 4 H) 4,02 (s, 2 H) 4,36 - 4,45 (m, 1 H) 5,78 - 5,94 (m, 1 H) 7,34 - 7,51 (m, 6 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H)

[1437]

Ejemplo de referencia 271

4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1439]

A una solución de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (27,7 g) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió ácido clorhídrico 3 M (200 mL) y la mezcla

se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con solución acuosa 8 M de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se cristalizó usando acetato de etilo y el sólido resultante se recogió por filtración y se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL). Esta solución se añadió gota a gota a una solución de borhidruro de litio (solución 2 M de tetrahidrofurano, 37 mL) en tetrahidrofurano (150 mL) a -5 °C durante 30 min. Después de agitar durante 1,5 h, se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (21,1 g, 83%).

[1440]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,41 - 1,62 (m, 3 H), 1,63 - 1,89 (m, 4 H), 2,08 - 2,19 (m, 2 H), 2,36 - 2,58 (m, 2 H), 3,00 - 3,12 (m, 2 H), 3,67 - 3,84 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,76 (br. s., 1 H), 5,99 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,33 - 7,78 (m, 9 H)

[1441]

Ejemplo de referencia 272

2-(5-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}tiofen-2-il)benzonitrilo

[1443]

Una mezcla de 2-(5-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}tiofen-2-il)benzonitrilo (0,69 g), ácido clorhídrico 3 N (20 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano

(5 mL) y metanol (5 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,076 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,41 g, 63%).

[1444]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,44 - 1,57 (m, 2 H) 1,73 - 1,86 (m, 4 H) 2,07 - 2,18 (m, 2 H) 2,65 - 2,82 (m, 2 H) 3,01 - 3,11 (m, 2 H)3,75 - 3,90 (m, 1 H) 4,13 (s, 2 H) 4,99 - 5,14 (m, 1 H) 6,95 (d, J = 3,8 Hz, 1 H) 7,30 - 7,39 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 3,6 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 4,0 Hz, 2 H) 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1445]

Ejemplo de referencia 273

({trans-4-[6-{[5-(2-cianofenil)tiofen-2-il]metil}-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi)acetato de etilo

[1447]

A una mezcla de 2-(5-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}tiofen-2-il)benzonitrilo (0,4 g), acetato de rodio (I) (0,0019 g) y tolueno (10 mL) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,46 mL) a 80 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 53%).

[1448]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,27 - 1,34 (m, 3 H) 1,44 - 1,58 (m, 2 H) 1,74 - 1,86 (m, 4 H) 2,17 - 2,29 (m, 2 H) 2,60 - 2,78 (m, 2 H) 3,01 - 3,10 (m, 2 H) 3,45 - 3,57 (m, 1 H) 4,13 (s, 4 H) 4,19 - 4,29 (m, 2 H) 4,99 - 5,13 (m, 1 H) 6,95 (d, J = 3,8 Hz, 1 H) 7,30 - 7,38

(m, 1 H) 7,47 (d, J = 3,8 Hz, 1 H) 7,53 - 7,57 (m, 2 H) 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H)

[1449]

Ejemplo de referencia 274

2-[5-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)tiofen-2-il]benzonitrilo

[1451]

({trans-4-[6-{[5-(2-cianofenil)tiofen-2-il]metil}-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi)acetato de etilo (0,25 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 0,44 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 6 h, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 49%).

[1452]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,21 (s, 6 H) 1,39 - 1,54 (m, 2 H) 1,74 - 1,87 (m, 4 H) 2,13 - 2,24 (m, 2 H) 2,60 - 2,79 (m, 2 H) 3,02 - 3,10 (m, 2 H) 3,31 (s, 2 H) 3,39 - 3,51 (m, 1 H) 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2 H) 5,01 -5,16 (m, 1 H) 6,95 (d, J = 3,8 Hz, 1 H) 7,30 - 7,39 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 3,8 Hz, 1H) 7,55 (d, J = 3,8 Hz, 2 H) 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1453]

Ejemplo de referencia 275

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo

[1455]

[(trans-4-{6-[(2'-ciano-2-metilbifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,71 g) se disolvió en

tetrahidrofurano (10 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,4 M de tetrahidrofurano, 2,7 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,41 g, 59%).

[1456]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (t, J = 7,2, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,36-2,30 (m, 12H), 2,43 (s, 3H), 2,64-3,06 (m, 4H), 3,31 (s, 2H), 3,38-3,52 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 4,94-5,08 (m, 1H), 7,06-7,17 (m, 3H), 7,30-7,46 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H)

[1457]

Ejemplo de referencia 276

2-(5-{[4-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}piridin-2-il)benzonitrilo

[1459]

Una mezcla de 2-{[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil}-3-oxohexanoato de etilo (1,8 g), N-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,4 g) y N,N-dietilanilina (30 mL) se agitó a 180 °C durante 8 h. La mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,42 g, 21%).

[1460]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,05 (s, 6 H) 0,79 - 1,00 (m, 12 H) 1,35 - 2,68 (m, 10 H) 2,91 - 3,06 (m, 2 H) 3,57 - 3,77 (m, 0 H) 4,02 (s, 2 H) 4,77 - 4,97 (m, 1 H) 7,56 - 7,67 (m, 1 H) 7,71 - 7,99 (m, 4 H) 8,10 - 8,23 (m, 1 H) 8,64 - 8,71 (m, 1 H)

[1461]

Ejemplo de referencia 277

({trans-4-[6-{[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil}-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi)acetato de etilo

[1463]

Una mezcla de 2-(5-{[4-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}piridin-2-il)benzonitrilo (0,42 g), fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 1,1 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 mL), se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (0,31 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL) y metanol (3 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,016 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución (10 mL) del residuo obtenido en tolueno se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,14 mL) en presencia de acetato de rodio (I) (0,0012 g) a 80 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para dar el

compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,06 g, 15%).

[1464]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 1,46 - 1,86 (m, 6 H) 2,18 - 2,27 (m, 2 H) 2,60 - 2,76 (m, 2 H) 3,01 - 3,09 (m, 2 H) 3,43 - 3,58 (m, 1 H) 4,00 (s, 2 H) 4,13 (s, 2 H) 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2 H) 4,97 - 5,13 (m, 1 H) 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,64 - 7,84 (m, 5 H) 7,92 (s, 1 H) 8,68 (s,1 H)

[1465]

Ejemplo de referencia 278

4'-{[4-butil-2-(metilsulfanil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1467]

Una mezcla de 4'-[(4-butil-6-oxo-2-sulfanil-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (3,6 g), yoduro de metilo (0,83 mL), hidróxido de potasio (0,68 g) y metanol (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,5 g, 95%).

[1468]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,79 - 0,87 (m, 3 H) 1,19 - 1,34 (m, 2 H) 1,41 - 1,56(m, 2 H) 2,46 - 2,57 (m, 5 H) 3,84 (s, 2 H) 7,32 (q, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,44 - 7,51(m, 2 H) 7,52 - 7,61 (m, 2 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,89 - 8,00 (m, 1 H) 12,7 (br. s., 1 H)

[1469]

Ejemplo de referencia 279

4'-[(4-butil-2-hidrazino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1471]

Una mezcla de 4'-{[4-butil-2-(metilsulfanil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (3,5 g), hidrato de hidrazina (10 mL) y n-butanol (100 mL) se agitó a

120 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,6 g, 77%).

[1472]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,16 - 1,33 (m, 2 H) 1,33 - 1,51 (m, 2 H) 2,36 (t, J = 7,4 Hz, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 7,31 (q, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,41 -7,50 (m, 2 H) 7,51 - 7,64 (m, 2 H) 7,72 - 7,83 (m, 1 H) 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 8,25 (br. s., 1 H)

[1473]

Ejemplo de referencia 280

4'-[(5-butil-7-oxo-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1475]

Una mezcla de 4'-[(4-butil-2-hidrazino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (2,6 g) y ortoformiato de trietilo (30 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo obtenido. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,46 g, 17%).

[1476]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,23 - 1,39 (m, 2 H) 1,41 - 1,58 (m, 2 H) 2,58 - 2,67 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 7,33 - 7,41 (m, 2 H) 7,43 - 7,51 (m, 2 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,71 - 7,81 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,8, 0,85 Hz, 1 H) 9,01(s., 1 H), 13,5 (br. s., 1 H)

[1477]

Ejemplo de referencia 281

4'-{[5-butil-8-[4-(1-metiletoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1479]

A una suspensión (15 mL) de 4'-[(5-butil-7-oxo-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,43 g), ácido [4-(1-metiletoxi)fenil]borónico (0,4 g), trietilamina (0,5 mL), piridina (1 mL) y tamices moleculares 4A (1 g) en diclorometano se añadió acetato de cobre (II) (0,41 g) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,33 g, 56%).

[1480]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,32 - 1,41 (m, 6 H) 1,46 - 1,58 (m, 2 H) 1,58 - 1,72 (m, 2 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 4,04 (s, 2 H) 4,51 - 4,63 (m, 1 H) 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) 7,30 - 7,44 (m, 5 H) 7,44 - 7,52 (m, 3 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H)

[1481]

Ejemplo de referencia 282

Clorhidrato de 3-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina

[1483]

A una solución (20 mL) de 1-bencil-3-metil-1H-pirazol-5-amina (1 g) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,8 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (1,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (30 mL) y ácido acético (30 mL), se añadió hidróxido de paladio al 20% en masa soportado con carbón activado (1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días bajo una corriente de hidrógeno. El material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo

obtenido se disolvió en acetato de etilo (20 mL) y ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo (1,8 mL) se añadió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,71 g, 61%).

[1484]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 - 1,51 (m, 2 H) 1,76 - 1,89 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 3,28 - 3,41 (m, 2 H) 3,41 - 3,55 (m, 1 H) 3,78 - 3,93 (m, 2 H) 5,62 (s, 1 H) 7,39 (br. s., 1 H) 13,87 (br. s., 1 H)

[1485]

Ejemplo de referencia 283

4'-{[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1487]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,96 g), clorhidrato de 3-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina (0,3 g) y N,N-dietilanilina (10 mL) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,27 g, 42%).

[1488]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,59 - 1,79 (m, 4 H) 2,35 (s, 3 H) 2,51 - 2,69 (m, 2 H) 2,96 - 3,08 (m, 2 H) 3,48 - 3,60 (m, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 4,07 - 4,18 (m, 2 H) 5,26 - 5,41 (m, 1 H) 5,95 (s, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,56 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1 H)

[1489]

Ejemplo de referencia 284

[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de ter-butilo

[1491]

A una suspensión de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (21,1 g) e hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio (1,5 g) en tolueno (160 mL)-hidróxido de sodio al 50% (160 mL) se añadió gota a gota bromoacetato de ter-butilo (20 mL) a 50 °C y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (24,4 g, 93%).

[1492]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,28 - 1,73 (m, 15 H), 2,04 - 2,46 (m, 4 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,37 - 3,52 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,62 (br. s., 1 H), 6,42 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,34 - 7,97 (m, 9 H)

[1493]

Ejemplo de referencia 285

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1495]

A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de ter-butilo (38,0 g) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 200 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y luego se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (32,1 g, 91%).

[1496]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,21 (s, 6 H), 1,36 - 1,90 (m, 7 H), 2,13 - 2,54 (m, 4 H), 3,01 - 3,10 (m, 2 H), 3,31 (s, 2 H), 3,32 - 3,44 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,74 (br. s., 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,33 - 7,78 (m, 9 H)

[1497]

Ejemplo de referencia 286

4'-{[3-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1499]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,5 g), 4-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina (0,4 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,3 mL) y N,N-dietilanilina (10 mL) se agitó a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción obtenida se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,63 g, 61%).

[1500]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,62 - 1,76 (m, 4 H) 2,35 (s, 3 H) 2,96 - 3,16 (m, 4 H) 3,38 - 3,52 (m, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,07 - 4,18 (m, 2 H) 4,44 - 4,58 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 7 H) 7,57 - 7,65 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H)

[1501]

Ejemplo de referencia 287

2-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo

[1503]

A una suspensión (200 mL) de hidruro de sodio al 60% (1,8 g) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota una solución (50 mL) de 3-oxohexanoato de etilo (10,9 g) en tetrahidrofurano a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, se añadió 4'-(bromometil)-2'-

fluorobifenil-2-carbonitrilo (10,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (12,9 g, 100%).

[1504]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 1,39 - 1,54 (m, 2 H) 2,41 - 2,64 (m, 2 H) 3,04 - 3,21 (m, 2 H) 4,08 (q, J = 7,7 Hz, 2 H) 7,18 - 7,32 (m, 2 H) 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,54 - 7,67 (m, 2 H) 7,81 (t, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1 H)

[1505]

Ejemplo de referencia 288

4'-{[4-(cis-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1507]

El tetrahidroborato de sodio (0,55 g) se disolvió en metanol (30 mL), una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (5,9 g) y metanol (30 mL) se añadió gota a gota a 0 °C y se agregó tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se añadió tetrahidroborato de sodio (0,23 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,29 g, 13%).

[1508]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,54 - 1,80 (m, 6 H) 1,90 - 2,02 (m, 2 H) 2,88 - 3,11 (m, 4 H) 4,03 (s, 2 H) 4,06 - 4,20 (m, 1 H) 5,01 - 5,21 (m, 1 H) 7,33 - 7,53 (m, 6 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H)

[1509]

Ejemplo de referencia 289

4'-({4-[trans-4-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1511]

4'-{[4-(Cis-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,46 g), 4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenol (0,49 g) y trifenilfosfina (0,29 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (2 mL), una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,58 mL, solución 1,9 M en tolueno) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un compuesto oleoso (0,22 g, 33%).

[1512]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,16 (s, 6 H) 0,98 (s, 9 H) 1,07 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,61 - 1,90 (m, 6 H) 2,18 - 2,33 (m, 2 H) 2,68 - 2,93 (m, 2 H) 2,97 - 3,09 (m, 2 H) 3,99 - 4,06 (m, 2 H) 4,17 - 4,31 (m, 1 H) 5,03 - 5,23 (m, 1 H) 6,65 - 6,87 (m, 4 H) 7,32 - 7,51 (m, 6 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,90 - 7,94 (m, 1 H)

[1513]

Ejemplo de referencia 290

4'-({4-[cis-4-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-

4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1515]

4'-{[4-(Trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,46 g), 4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenol (0,49 g) y trifenilfosfina (0,29 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (2 mL), una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,58 mL, solución 1,9 M en tolueno) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un compuesto oleoso (0,31 g, 47%).

[1516]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,16 (s, 6 H) 0,98 (s, 9 H) 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,59 - 1,86 (m, 6 H) 2,12 - 2,33 (m, 2 H) 2,88 - 3,24 (m, 4 H) 4,03 (s, 2 H) 4,41 - 4,50 (m, 1 H) 4,98 - 5,22 (m, 1 H) 6,67 - 6,81 (m, 2 H) 6,86 - 6,98 (m, 2 H) 7,34 - 7,54 (m, 6 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H)

[1517]

Ejemplo de referencia 291

4'-{[4-(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1519]

A una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,8 g) y éter dietílico (15 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (2,0 mL, solución 3,0 M de éter dietílico) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió tetrahidrofurano (15 mL), bromuro de metilmagnesio (4,0 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) gota a gota y la mezcla

se agitó a 40 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,41 g, 21%).

[1520]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,29 (s, 3 H) 1,58 - 1,97 (m, 8 H) 2,82 - 3,10 (m, 4 H) 4,02 (s, 2 H) 4,98 - 5,16 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,94 (s, 1 H)

[1521]

Ejemplo de referencia 292

4'-{[4-(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1523]

A una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,8 g) y éter dietílico (15 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (2,0 mL, solución 3,0 M de éter dietílico) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó tetrahidrofurano (15 mL), bromuro de metilmagnesio (4,0 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) gota a gota y la mezcla se agitó a 40 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,35 g, 18%).

[1524]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,39 (s, 1 H) 1,48 (s, 3 H) 1,58 - 1,98 (m, 8 H) 2,67 - 2,94 (m, 2 H) 2,96 - 3,09 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,98 - 5,18 (m, 1

H) 7,31 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,69 (m, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

[1525]

Ejemplo de referencia 293

4'-({4-[cis-4-(4-acetilfenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1527]

4'-{[4-(Trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (4,6 g), 4-bromofenol (3,4 g) y trifenilfosfina (5,2 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 mL), una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (10 mL, solución 1,9 M en tolueno) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se mezcló con dibutil(1-etoxietenil)pentilestanano (4,0 mL), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,35 g) y tetrahidrofurano (30 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 64 h. Se añadió solución acuosa de fluoruro de potasio y la mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,8 g, 32%).

[1528]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,60 - 1,85 (m, 6 H) 2,17 - 2,32 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 2,95 - 3,20 (m, 4 H) 4,03 (s, 2 H) 4,66 - 4,77 (m, 1 H) 5,05 - 5,23 (m, 1 H) 7,07 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 7,33 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 - 7,99 (m, 3 H)

[1529]

Ejemplo de referencia 294

4'-({4-[trans-4-(4-bromofenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1531]

4'-{[4-(Cis-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,2 g), 4-bromofenol (0,93 g) y trifenilfosfina (1,4 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (1,5 mL), una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (2,8 mL, solución 1,9 M en tolueno) en tetrahidrofurano (2,0 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,67 g, 40%).

[1532]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,59 - 1,94 (m, 6 H) 2,18 - 2,39 (m, 2 H) 2,70 - 2,90 (m, 2 H) 2,96 - 3,10 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,23 - 4,39 (m, 1 H) 5,02 - 5,21 (m, 1 H) 6,81 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 7,32 - 7,53 (m, 8 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

[1533]

Ejemplo de referencia 295

4'-({4-[trans-4-(4-acetilfenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1535]

Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(4-bromofenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,67 g), dibutil(1-etoxietenil)pentilestanano (0,45 mL), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,038 g) y tetrahidrofurano (3 mL) se calentó a reflujo durante 64 h. Se

añadió solución acuosa de fluoruro de potasio y la mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,39 g, 62%).

[1536]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,63 - 1,96 (m, 6 H) 2,23 - 2,38 (m, 2 H) 2,55 (s, 3 H) 2,74 - 2,93 (m, 2 H) 2,98 - 3,11 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,37 - 4,58 (m, 1 H) 5,03 - 5,22 (m, 1 H) 6,95 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,32 - 7,54 (m, 6 H) 7,57 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,86 - 7,99 (m, 3H)

[1537]

Ejemplo de referencia 296

4'-[(4-{cis-4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1539]

4'-({4-[Cis-4-(4-acetilfenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,50 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL), bromuro de metilmagnesio (1,8 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Bromuro de metilmagnesio (1,0 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se agregó luego gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,21 g, 41%).

[1540]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,58 (s, 6 H) 1,63 - 1,81 (m, 6 H) 2,16 - 2,31 (m, 2 H) 2,95

- 3,22 (m, 4 H) 4,03 (s, 2 H) 4,53 - 4,66 (m, 1 H) 5,03 - 5,24 (m, 1 H) 6,95 - 7,04 (m, 2 H) 7,33 - 7,53 (m, 8 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H)

[1541]

Ejemplo de referencia 297

4'-[(4-{trans-4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1543]

4'-({4-[Trans-4-(4-acetilfenoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,27 g) se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL), se añadió bromuro de metilmagnesio (1,4 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Bromuro de metilmagnesio (0,11 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se agregó luego gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 60%).

[1544]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,57 (s, 6 H) 1,59 - 1,94 (m, 6 H) 2,23 - 2,37 (m, 2 H) 2,69 - 2,89 (m, 2 H) 2,96 - 3,09 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,28 - 4,48 (m, 1 H) 5,01 - 5,22 (m, 1 H) 6,90 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 7,32 - 7,54 (m, 8 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

[1545]

Ejemplo de referencia 298

4'-({5-oxo-7-propil-4-[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1547]

4'-{[5-Oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (2,0 g) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,43 g) se disolvieron en ácido acético (20 mL) y tetrahidrofurano (8 mL), el triacetoxiborhidruro de sodio (1,3 g) se añadió gradualmente a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió agua y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se añadió gradualmente a solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,77 g, 32%).

[1548]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,43 - 2,00 (m, 12 H) 2,70 - 2,85 (m, 3 H) 2,96 - 3,05 (m, 2 H) 3,06 - 3,12 (m, 1 H) 3,37 - 3,49 (m, 2 H) 3,93 - 4,06 (m, 4 H) 4,99 - 5,15 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1549]

Ejemplo de referencia 299

4'-[(4-{trans-4-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1551]

A una mezcla de 4'-({5-oxo-7-propil-4-[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,33 g), sulfato de sodio (1,5 g), solución acuosa de formaldehído (0,50 mL) y tetrahidrofurano (4 mL) se añadió gradualmente triacetoxiborhidruro de sodio (0,63 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 114 h. Se añadió solución acuosa 0,5 M de hidróxido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,13 g, 39%).

[1552]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,40 - 1,85 (m, 10 H) 2,10 - 2,19 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,62 - 2,70 (m, 1 H) 2,81 - 3,07 (m, 5 H) 3,39 (t, J = 11,36 Hz, 2 H) 3,98 - 4,08 (m, 4 H) 4,99 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1553]

Ejemplo de referencia 300

4'-{[4-(3-metiliden-1,5-dioxaespiro[5,5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1555]

Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,50 g), 2-metilidenpropano-1,3-diol (0,18 g), ácido 4-metilbencensulfónico (0,020 g) y tolueno (20 mL) se calentó con un aparato de Dean-Stark a reflujo durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,36 g, 64%).

[1556]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,56 - 1,79 (m, 6 H) 2,33 - 2,44 (m, 2 H) 2,82 - 3,09 (m, 4 H) 4,02 (s, 2 H) 4,36 (s, 2 H) 4,40 (s, 2 H) 4,87 (br. s., 2 H) 5,03 - 5,18 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

[1557]

Ejemplo de referencia 301

4'-{[4-(3-hidroxi-1,5-dioxaespiro[5,5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1559]

A una mezcla de 4'-{[4-(3-metiliden-1,5-dioxaespiro[5,5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (2,0 g), peryodato de sodio (4,1 g), acetona (40 mL), acetonitrilo (40 mL) y agua (40 mL) se añadió tetraóxido de osmio (1,48 g, catalizador inmovilizado al 7%) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Peryodato de sodio (1,6 g) y tetraóxido de osmio (0,60 g, catalizador inmovilizado al 7%) se añadieron y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, el precipitado se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (20 mL), se añadió tetrahidroborato de sodio (0,29 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,5 g, 73%).

[1560]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,38 - 1,83 (m, 6 H) 2,09 - 2,21 (m, 1 H) 2,64 - 3,09 (m, 6 H) 3,52 - 3,63 (m, 1 H) 3,73 - 3,83 (m, 1 H) 3,85 - 3,95 (m, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 4,05 - 4,18 (m, 2 H) 5,01 - 5,21 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

[1561]

Ejemplo de referencia 302

4'-{[4-(3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-1,5-dioxaespiro[5,5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1563]

4'-{[4-(3-Hidroxi-1,5-dioxaespiro[5,5]undec-9-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g) y 2,6-lutidina (0,50 mL) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 mL) y el trifluorometansulfonato de ter-butil(dimetil)sililo (0,98 mL) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, la mezcla se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,9 g, 100%).

[1564]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,01 (s, 6 H) 0,88 (s, 9 H) 1,06 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,34 - 2,03 (m, 8 H) 2,68 - 3,09 (m, 4 H) 3,52 - 3,71 (m, 2 H) 3,76 - 3,99 (m, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 5,02 - 5,18 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

[1565]

Ejemplo de referencia 303

4'-({4-[cis-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1567]

Una mezcla de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,0 g), cianoborhidruro de sodio (0,32 g), eterato de trifluoruro de boro (0,64 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se calentó a reflujo durante 15 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,44 g, 42%).

[1568]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,08 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,49 - 1,86 (m, 6 H) 2,05 - 2,15 (m, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 2,51 - 2,66 (m, 2 H) 2,99 - 3,09 (m, 2 H) 3,56 - 3,63 (m, 2 H) 3,65 - 3,74 (m, 1 H) 3,76 - 3,85 (m, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 4,90 - 5,09 (m, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,41 - 7,55 (m, 4 H) 7,62 - 7,71 (m, 1 H) 7,72 - 7,79 (m, 1 H)

[1569]

Ejemplo de referencia 304

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1571]

Una mezcla de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,0 g), cianoborhidruro de sodio (0,32 g), eterato de trifluoruro de boro (0,64 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se calentó a reflujo durante 15 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,60 g, 58%).

[1572]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,36 - 1,87 (m, 6 H) 2,01 - 2,10 (m, 1 H) 2,13 - 2,24 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,64 - 2,83 (m, 2 H) 2,93 - 3,03 (m, 2 H) 3,39 - 3,54 (m, 1 H) 3,57 - 3,65 (m, 2 H) 3,68 - 3,77 (m, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,91 - 5,09 (m, 1 H) 7,30 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H)

[1573]

Ejemplo de referencia 305

4'-({4-[(3S,6S)-1-oxaespiro[2,5]oct-6-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1575]

A una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió hidruro de sodio (0,20 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 4'-{[5-Oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (2,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,6 g, 78%).

[1576]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,36 - 1,48 (m, 2 H) 1,66 - 1,86 (m, 4 H) 2,06 - 2,21 (m, 2 H) 2,72 (s, 2 H) 2,92 - 3,19 (m, 4 H) 4,03 (s, 2 H) 5,10 - 5,27 (m, 1 H) 7,35 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H)

[1577]

Ejemplo de referencia 306

4'-({4-[cis-4-hidroxi-4-(metoximetil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1579]

Una mezcla de 4'-({4-[(3S,6S)-1-oxaespiro[2,5]oct-6-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,40 g), metóxido de sodio (0,22 g), metanol (5 mL) y tetrahidrofurano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 22 h y luego a 50 °C durante 24 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,35 g, 84%).

[1580]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,44 Hz, 3 H) 1,43 - 1,79 (m, 6 H) 1,83 - 1,95 (m, 2 H) 2,35 (s, 1 H) 2,93 - 3,11 (m, 4 H) 3,26 (s, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 4,98 - 5,18 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,96 (s, 1 H)

[1581]

Ejemplo de referencia 307

4'-({4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1583]

A una mezcla de hidruro de sodio (0,020 g) y N,N,-dimetilformamida (2 mL) se añadió 4'-{[4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,20 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, 2,2-dimetiloxirano (0,11 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,14 g, 61%).

[1584]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,35 (s, 6 H) 1,73 - 1,88 (m, 2 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 7,04 - 7,12 (m, 2 H) 7,31 - 7,53 (m, 8 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H)

[1585]

Ejemplo de referencia 308

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (tiempo de retención: corto)

[1587]

Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-

il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,0 g), butano-2,3-diol (0,38 g), ácido 4-metilbencensulfónico (0,042 g) y tolueno (20 mL) se calentó con un aparato de Dean-Stark a reflujo durante 9 h. La mezcla de reacción se añadió a solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), cianoborhidruro de sodio (0,67 g) y eterato de trifluoruro de boro (1,3 mL) se añadieron y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 h. La mezcla de reacción se añadió a solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. 60% del residuo se disolvió en acetonitrilo (3 mL), se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL), bromuro de metilmagnesio (1,9 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un racemato (0,19 g, 27%).

El racemato obtenido (0,16 g) se resolvió usando una columna quiral para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,088 g, 99,9%ee, 54%).

[1588]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,09 - 1,14 (m, 6 H) 1,17 (s, 3 H) 1,32 - 1,55 (m, 2 H) 1,66 - 1,87 (m, 4 H) 2,08 - 2,25 (m, 2 H) 2,43 (s, 1 H) 2,55 - 2,83 (m, 2 H) 2,97 - 3,09 (m, 2 H) 3,34 (q, J = 6,40 Hz, 1 H) 3,42 - 3,58 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,95 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Condición de medición del exceso enantiomérico

CHIRALPACK AD-H 4,6 mm ID×150 mmL LF001

Hexano/2-Propanol=500/500

0,5 ml/min

tiempo de retención 20,28 min

[1589]

Ejemplo de referencia 309

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (tiempo de retención: largo)

[1591]

El racemato (0,16 g) del compuesto del título obtenido en Ejemplo de referencia 308 se resolvió usando una columna quiral para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,071 g, 99,9%ee, 44%).

[1592]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,09 - 1,14 (m, 6 H) 1,17 (s, 3 H) 1,32 - 1,55 (m, 2 H) 1,66 - 1,87 (m, 4 H) 2,08 - 2,25 (m, 2 H) 2,43 (s, 1 H) 2,55 - 2,83 (m, 2 H) 2,97 - 3,09 (m, 2 H) 3,34 (q, J = 6,40 Hz, 1 H) 3,42 - 3,58 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,95 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

Condición de medición del exceso enantiomérico

CHIRALPACK AD-H 4,6 mm ID×150 mmL LF001

Hexano/2-Propanol=500/500

0,5 ml/min

tiempo de retención 25,43 min

[1593]

Ejemplo de referencia 310

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1595] Una mezcla de 4'-{[2-metil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (5,0 g), butano-2,3-diol (1,8 g), ácido 4-metilbencensulfónico (0,19 g) y tolueno (20 mL) se calentó con un aparato de Dean-Stark a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se añadió a solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. 40% del residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL), se añadieron cianoborhidruro de sodio (1,3 g) y eterato de trifluoruro de boro (2,6 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 13 h. La mezcla de reacción se añadió a solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en acetonitrilo (10 mL), se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 3 h. El solvente se evaporó a presión reducida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). Bromuro de metilmagnesio (6,2 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 10%).

[1596]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,09 - 1,15 (m, 6 H) 1,17 (s, 3 H) 1,32 - 1,56 (m, 2 H) 1,64 - 1,84 (m, 4 H) 2,06 - 2,23 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,59 - 2,84 (m, 2 H) 2,91 - 3,03 (m, 2 H) 3,34 (q, J = 6,22 Hz, 1 H) 3,39 - 3,59 (m, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,91 - 5,09 (m, 1 H) 7,30 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H)

[1597]

Ejemplo de referencia 311

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metiletoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1599]

Una mezcla de 4'-{[2-metil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,7 g), propano-1,2-diol (0,55 g), ácido 4-metilbencensulfónico (0,070 g) y tolueno (20 mL) se calentó con un aparato de Dean-Stark a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (20 mL). Trimetilaluminio (20 mL, solución 1,4 M de hexano) se añadió bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 40 °C durante 64 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se diluyó con acetato de etilo. Se añadió metanol gradualmente y la reacción se discontinuó. La mezcla se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,63 g, 31%).

[1600]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,13 (d, J = 6,22 Hz, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,60 - 1,93 (m, 8 H) 1,99 (dd, J = 8,29, 4,71 Hz, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,70 - 2,90 (m, 2 H) 2,91 - 3,03 (m, 2 H) 3,30 - 3,44 (m, 1 H) 3,44 - 3,55 (m, 1 H) 3,80 - 3,94 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,84 - 5,12 (m, 1 H) 7,31 - 7,54 (m, 6 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 1 H)

[1601]

Ejemplo de referencia 312

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1603]

A una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metiletoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,63 g), trietilamina (0,80 mL) y dimetilsulfóxido (3 mL) se añadió gota a gota una solución de complejo de trióxido de azufre-piridina (0,54 g) en dimetilsulfóxido (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). Bromuro de metilmagnesio (2,3 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Bromuro de metilmagnesio (1,1 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,34 g, 52%).

[1604]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,07 - 1,11 (m, 4,2 H) 1,12 - 1,18 (m, 1,8 H) 1,43 (s, 2,1 H) 1,46 (s, 0,9 H) 1,62 - 1,90 (m, 8 H) 2,25 (d, J = 3,77 Hz, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,71 - 2,89 (m, 2 H) 2,90 - 3,02 (m, 2 H) 3,41 - 3,53 (m, 0,6 H) 3,62 - 3,82 (m, 1,4 H) 3,99 (s, 2 H) 4,89 - 5,08 (m, 1 H) 7,31 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,63, 0,85 Hz, 1 H)

[1605]

Ejemplo de referencia 313

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1607]

A una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,34 g), trietilamina (0,42 mL) y dimetilsulfóxido (2 mL) se añadió gota a gota una solución de complejo de trióxido de azufre-piridina (0,28 g) en dimetilsulfóxido (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL), bromuro de metilmagnesio (1,0 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Bromuro de metilmagnesio (0,50 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera

saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL), se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 50%).

[1608]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,04 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,09 - 1,15 (m, 6 H) 1,17 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,63 - 1,92 (m, 8 H) 2,43 (s, 3 H) 2,45 (br. s., 1 H) 2,71 - 2,90 (m, 2 H) 2,91 - 3,02 (m, 2 H) 3,56 (q, J = 6,22 Hz, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,84 - 5,07 (m, 1 H) 7,31 - 7,53 (m, 6 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H)

[1609]

Ejemplo de referencia 314

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metiletoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1611]

Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,50 g), propano-1,2-diol (0,24 g), ácido 4-metilbencensulfónico (0,021 g) y tolueno (20 mL) se calentó con un aparato de Dean-Stark a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se añadió a solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (2 mL), trimetilaluminio (6,1 mL, solución 1,4 M de hexano) se añadió

bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 40 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, metanol se añadió gradualmente y la reacción se discontinuó. La mezcla se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,13 g, 22%).

[1612]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,13 (d, J = 6,44 Hz, 3 H) 1,46 (s, 3 H) 1,61 - 1,93 (m, 8 H) 1,98 (dd, J = 7,95, 4,54 Hz, 1 H) 2,71 - 2,90 (m, 2 H) 2,95 - 3,07 (m, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 3,45 - 3,55 (m, 1 H) 3,81 - 3,94 (m, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 4,96 - 5,15 (m, 1 H) 7,33 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

[1613]

Ejemplo de referencia 315

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1615]

A una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metiletoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,8 g), trietilamina (2,4 mL) y dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió gota a gota una solución de complejo de trióxido de azufre-piridina (1,6 g) en dimetilsulfóxido (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL). Bromuro de metilmagnesio (6,9 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a 0

°C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,4 g, 75%).

[1616]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,00 - 1,21 (m, 9 H) 1,43 (s, 2,25 H) 1,47 (s, 0,75 H) 1,62 - 1,95 (m, 8 H) 2,25 (d, J = 3,41 Hz, 0,75 H) 2,62 (s, 0,25 H) 2,67 - 2,89 (m, 2 H) 2,94 - 3,09 (m, 2 H) 3,40 - 3,56 (m, 0,5 H) 3,62 - 3,86 (m, 1,5 H) 4,02 (s, 2 H) 4,95 - 5,15 (m, 1 H) 7,33 - 7,55 (m, 6 H) 7,58 - 7,69 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

[1617]

Ejemplo de referencia 316

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1619]

A una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,4 g), trietilamina (1,8 mL) y dimetilsulfóxido (8 mL) se añadió gota a gota una solución de complejo de trióxido de azufre-piridina (1,2 g) en dimetilsulfóxido (7 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL), bromuro de metilmagnesio (10 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h.

La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,0 g, 67%).

[1620]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,10 - 1,15 (m, 6 H) 1,17 (s, 3 H) 1,46 (s, 3 H) 1,61 - 1,94 (m, 8 H) 2,44 (s, 1 H) 2,69 - 2,92 (m, 2 H) 2,95 - 3,08 (m, 2 H) 3,56 (q, J = 6,15 Hz, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 4,93 - 5,16 (m, 1 H) 7,32 - 7,55 (m, 6 H) 7,57 - 7,69 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,82, 0,85 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

[1621]

Ejemplo de referencia 317

4'-({4-[4-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1623]

A una mezcla de magnesio (0,10 g) y tetrahidrofurano (1 mL) se añadieron 4-clorotetrahidro-2H-pirano (0,050 g) y 1,2-dibromoetano (10 gotas) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se calentó para iniciar la reacción, una solución de 4-clorotetrahidro-2H-pirano (0,46 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió gota a gota a 50 °C y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, una solución de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,50 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 20%).

[1624]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,48 - 1,87 (m, 13 H) 2,79 - 2,99 (m, 2 H) 2,99 - 3,11 (m, 2 H) 3,41 - 3,54 (m, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 4,08 - 4,23 (m, 2 H) 4,93 - 5,10 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,73 - 7,79 (m, 1 H) 8,02 (s, 1 H)

[1625]

Ejemplo de referencia 318

2-{[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetil}hidrazincarboxilato de ter-butilo

[1627]

Una mezcla de ácido [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acético (0,77 g), hidrazincarboxilato de ter-butilo (0,23 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,34 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,24 g) y N,N-dimetilformaldehído (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,69 g, 72%).

[1628]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,39 - 1,89 (m, 6 H) 1,48 (s, 9 H) 2,10 - 2,26 (m, 2 H) 2,61 - 2,81 (m, 2 H) 2,95 - 3,08 (m, 2 H) 3,43 - 3,61 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,13 (s, 2 H) 4,97 - 5,18 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,08 - 8,16 (m, 1 H)

[1629]

Ejemplo de referencia 319

4'-({4-[trans-4-(1,3,4-oxadiazol-2-ilmetoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1631]

Una mezcla de ácido [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acético (0,45 g), hidrazincarboxilato de ter-butilo (0,13 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,19 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,13 g) y N,N-dimetilformaldehído (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se mezcló con ortoformiato de etilo (0,37 g), ácido metansulfónico (0,016 g) y tetrahidrofurano (7 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 37%).

[1632]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,40 - 1,89 (m, 6 H) 2,13 - 2,28 (m, 2 H) 2,61 - 2,85 (m, 2 H) 2,94 - 3,10 (m, 2 H) 3,53 - 3,70 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,81 (s, 2 H) 4,97 - 5,18 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,82, 0,85 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H)

[1633]

Ejemplo de referencia 320

4'-{[5-oxo-7-propil-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1635]

Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-

il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,0 g), 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (2,5 mL) y N,N-dimetilformaldehído (2,5 mL) se agitó a 85 °C durante 11 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en etanol (10 mL). Se añadió hidrazina monohidrato (1 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. Después de evaporar el solvente a presión reducida, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,74 g, 71%).

[1636]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,08 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,66 - 1,85 (m, 2 H) 1,97 - 2,09 (m, 1 H) 2,73 - 3,26 (m, 6 H) 3,60 - 3,74 (m, 1 H) 4,04 (s, 2 H) 5,37 - 5,56 (m, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,35 - 7,54 (m, 6 H) 7,58 - 7,70 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,82, 0,85 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1637]

Ejemplo de referencia 321

4'-({4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1639]

Una mezcla de 4'-{[5-oxo-7-propil-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,36 g), hidruro de sodio (0,044 g) y N,N-dimetilacetamida (3 mL) se agitó a 0 °C durante 5 min y luego a temperatura ambiente durante 20 min. El 2,2-dimetiloxirano (0,65 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1,5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,035 g, 8%).

[1640]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,08 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,12 (s, 3 H) 1,16 (s, 3 H) 1,64 - 1,86 (m, 2 H) 2,00 - 2,12 (m, 1 H) 2,70 - 2,93 (m, 3 H) 2,98 - 3,11 (m, 2 H) 3,11 - 3,27 (m, 1 H) 3,57 - 3,74 (m, 1 H) 3,83 - 3,97 (m, 2 H) 4,04 (s, 2 H) 4,52 (s, 1 H) 5,31 - 5,52 (m, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,35 - 7,55 (m, 6 H) 7,58- 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1641]

Ejemplo de referencia 322

4'-({4-[2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1643]

Una mezcla de 4'-{[5-oxo-7-propil-4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,36 g), hidruro de sodio (0,044 g) y N,N-dimetilacetamida (3 mL) se agitó a 0 °C durante 5 min y luego a temperatura ambiente durante 20 min. El 2,2-dimetiloxirano (0,65 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1,5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,047 g, 11%).

[1644]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,08 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,15 (s, 6 H) 1,65 - 1,83 (m, 2 H) 1,97 - 2,08 (m, 1 H) 2,74 - 3,23 (m, 6 H) 3,60 - 3,74 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,04 (s, 2 H) 4,11 (s, 1 H) 5,35 - 5,54 (m, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,36 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

[1645]

Ejemplo de referencia 323

N'-acetil-2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetohidrazida

[1647]

Una mezcla de ácido [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acético (0,50 g), acetohidrazida (0,085 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,21 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,15 g) y N,N-dimetilformaldehído (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,42 g, 76%).

[1648]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,42 - 1,89 (m, 6 H) 2,08 (s, 3 H) 2,15 - 2,29 (m, 2 H) 2,58 - 2,81 (m, 2 H) 2,96 - 3,09 (m, 2 H) 3,45 - 3,62 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,14 (s, 2 H) 4,93 - 5,21 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,69 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,01 - 8,10 (m, 1 H) 8,79 (d, J = 5,30 Hz, 1 H)

[1649]

Ejemplo de referencia 324

4'-[(4-{trans-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1651]

Una mezcla de N'-acetil-2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetohidrazida (0,42 g), cloruro de 4-metilbencensulfonilo (0,16 g) y piridina (5 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadió cloruro de 4-

metilbencensulfonilo (0,083 g) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 8 h. Acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 60%).

[1652]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,41 - 1,58 (m, 2 H) 1,65 - 1,89 (m, 4 H) 2,10 - 2,29 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 2,61 - 2,82 (m, 2 H) 2,95 - 3,11 (m, 2 H) 3,49 - 3,67 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,72 (s, 2 H) 4,96 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,75 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H)

[1653]

Ejemplo de referencia 325

4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxoetoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1655]

A una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,3 g), trietilamina (1,8 mL) y dimetilsulfóxido (8 mL) se añadió gota a gota una solución de complejo de trióxido de azufre-piridina (1,2 g) en dimetilsulfóxido (7 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Una solución de trietilamina (1,8 mL) y complejo de trióxido de azufre-piridina (1,2 g) en dimetilsulfóxido (5 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para

dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,31 g, 23%).

[1656]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,42 - 1,62 (m, 2 H) 1,63 - 1,90 (m, 4 H) 2,14 - 2,29 (m, 2 H) 2,60 - 2,83 (m, 2 H) 2,95 - 3,09 (m, 2 H) 3,44 - 3,59 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,13 (s, 2 H) 4,96 - 5,20 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 9,75 (s, 1 H)

[1657]

Ejemplo de referencia 326

4'-({5-oxo-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1659]

4'-({5-Oxo-4-[trans-4-(2-oxoetoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,31 g) y trimetil(trifluorometil)silano (0,12 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 mL), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,74 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,054 g, 15%).

[1660]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,38 - 1,61 (m, 2 H) 1,67 - 1,88 (m, 4 H) 2,12 - 2,26 (m, 2 H) 2,61 - 2,81 (m, 2 H) 2,85 - 2,94 (m, 1 H) 2,98 - 3,08 (m, 2 H) 3,43 - 3,58 (m, 1 H) 3,63 - 3,72 (m, 1 H) 3,73 - 3,81 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,99 - 5,15 (m, 1 H) 7,33 - 7,53 (m, 6 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1661]

Ejemplo de referencia 327

4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxobutoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1663]

2-[(Trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (1,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), se añadió bromuro de etilmagnesio (1,7 mL, solución 3,0 M de éter dietílico) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,64 g, 67%).

[1664]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,01 - 1,11 (m, 6 H) 1,43 - 1,56 (m, 2 H) 1,68 - 1,88 (m, 4 H) 2,13 - 2,27 (m, 2 H) 2,51 (q, J = 7,45 Hz, 2 H) 2,61 - 2,80 (m, 2 H) 2,98 - 3,10 (m, 2 H) 3,37 - 3,52 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,10 (s, 2 H) 4,97 - 5,17 (m, 1 H) 7,33 - 7,54 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1665]

Ejemplo de referencia 328

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxibutoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1667]

4'-({5-Oxo-4-[trans-4-(2-oxobutoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,64 g) se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL) y metanol (6 mL) y tetrahidroborato de sodio (0,060 g) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se

extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,48 g, 74%).

[1668]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,97 (t, J = 7,44 Hz, 3 H) 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,35 - 1,54 (m, 4 H) 1,64 - 1,87 (m, 4 H) 2,10 - 2,26 (m, 2 H) 2,35 (d, J = 3,20Hz, 1 H) 2,58 - 2,81 (m, 2 H) 2,96 - 3,09 (m, 2 H) 3,30 (dd, J = 9,23, 8,10 Hz, 1 H) 3,38 - 3,50 (m, 1 H) 3,55 (dd, J = 9,42, 3,01 Hz, 1 H) 3,61 - 3,75 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,98 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1669]

Ejemplo de referencia 329

4'-[(4-{trans-4-[(1-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclopropil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1671]

4'-({5-Oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,55 g) se disolvió en cloruro de metileno (4 mL) bajo una atmósfera de argón, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,44 mL) gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 40 min. El trifluorometansulfonato de ter-butil(dimetil)sililo (0,58 mL) se añadió y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió a solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y la mezcla se añadió gota a gota a una mezcla de dietilzinc (6,5 mL, solución 1,0 M de hexano), cloroyodometano (1,1 g) y cloruro

de metileno (10 mL) agitado a 0 °C durante 10 min bajo una atmósfera de argón previamente. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 40%).

[1672]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,12 (s, 6 H) 0,52 - 0,62 (m, 2 H) 0,68 - 0,76 (m, 2 H) 0,85 (s, 9 H) 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,39 - 1,55 (m, 2 H) 1,64 - 1,85 (m, 4 H) 2,08 - 2,25 (m, 2 H) 2,58 - 2,79 (m, 2 H) 2,97 - 3,08 (m, 2 H) 3,34 - 3,44 (m, 1 H) 3,46 (s, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 4,96 - 5,16 (m, 1 H) 7,33 - 7,56 (m, 6 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

[1673]

Ejemplo de referencia 330

4'-[(5-oxo-4-{trans-4-[(2-oxobut-3-en-1-il)oxi]ciclohexil}-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1675]

2-[(Trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,50 g) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), se añadió bromuro de vinilmagnesio (2,6 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,21 g, 46%).

[1676]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,41 - 1,55 (m, 2 H) 1,65 - 1,87 (m, 4 H) 2,15 - 2,30 (m, 2 H) 2,60 - 2,79 (m, 2 H) 2,97 - 3,09 (m, 2 H) 3,42 - 3,55 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,31 (s, 2 H) 5,00 - 5,16 (m, 1 H) 5,84 (dd, J = 10,60, 1,51 Hz, 1 H) 6,32 - 6,41 (m, 1 H) 6,54 - 6,67 (m, 1 H) 7,31 - 7,56 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1677]

Ejemplo de referencia 331

4'-[(4-{trans-4-[(2-hidroxibut-3-en-1-il)oxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1679]

Bajo una atmósfera de argón, una mezcla de 4'-[(5-oxo-4-{trans-4-[(2-oxobut-3-en-1-il)oxi]ciclohexil}-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,21 g), cloruro de cerio anhidro (0,15 g), tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (2 mL) se agitó a 0 °C durante 10 min y la mezcla se enfrió hasta -78 °C. El tetrahidroborato de sodio (0,026 g) se añadió y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,035 g, 16%).

[1680]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,36 - 1,56 (m, 2 H) 1,65 - 1,87 (m, 4 H) 2,12 - 2,29 (m, 2 H) 2,48 (d, J = 3,20 Hz, 1 H) 2,61 - 2,80 (m, 2 H) 2,98 - 3,09 (m, 2 H) 3,35 (dd, J = 9,51, 8,19 Hz, 1 H) 3,41 - 3,54 (m, 1 H) 3,58 (dd, J = 9,51, 3,30 Hz, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,23 - 4,38 (m, 1 H) 4,99 - 5,14 (m, 1 H) 5,17 - 5,42 (m, 2 H) 5,84 (ddd, J = 17,19, 10,50, 5,65 Hz, 1 H) 7,33 - 7,55 (m, 6 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

[1681]

Ejemplo de referencia 332

4'-({4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-oxoetoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1683]

2-[(Trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,32 g) se disolvió en tetrahidrofurano (4 mL), bromuro de ciclopropilmagnesio (3,3 mL, solución 0,5 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,23 g, 75%).

[1684]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,87 - 1,01 (m, 2 H) 1,02 - 1,15 (m, 5 H) 1,45 - 1,63 (m, 2 H) 1,64 - 1,89 (m, 4 H) 2,10 - 2,32 (m, 3 H) 2,61 - 2,82 (m, 2 H) 2,96 - 3,11 (m, 2 H) 3,37 - 3,60 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,23 (s, 2 H) 5,00 - 5,14 (m, 1 H) 7,31 - 7,54 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91

(s, 1 H)

[1685]

Ejemplo de referencia 333

4'-({4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1687]

4'-({4-[Trans-4-(2-ciclopropil-2-oxoetoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,23 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (4 mL), se añadió tetrahidroborato de sodio (0,027 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Una solución acuosa saturada de

cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 72%).

[1688]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,16 - 0,29 (m, 1 H) 0,31 - 0,67 (m, 3 H) 0,77 -0,93 (m, 1 H) 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,37 - 1,55 (m, 2 H) 1,65 - 1,91 (m, 4 H) 2,11 - 2,28 (m, 2 H) 2,40 (s, 1 H) 2,57 - 2,84 (m, 2 H) 2,96 - 3,13 (m, 3 H) 3,37 - 3,56 (m, 2 H) 3,66 (dd, J = 9,47, 2,65 Hz, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,95 - 5,23 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1689]

Ejemplo de referencia 334

4'-({5-oxo-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1691]

4'-({5-Oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,30 g) y trimetil(trifluorometil)silano (0,20 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (3 mL), fluoruro de tetrabutilamonio (0,22 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Trimetil(trifluorometil)silano (0,20 g) y fluoruro de tetrabutilamonio (0,22 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadieron y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,092 g, 27%).

[1692]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,34 (s, 3 H) 1,40 - 1,56 (m, 2 H) 1,64 - 1,87 (m, 4 H) 2,11 - 2,26 (m, 2 H) 2,60 - 2,80 (m, 2 H) 2,97 - 3,08 (m, 2 H) 3,36 - 3,57 (m, 2 H) 3,72 (d, J = 9,84 Hz, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,95 - 5,15 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1693]

Ejemplo de referencia 335

4'-({4-[trans-4-(oxiran-2-ilmetoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1695]

Una mezcla de 4'-({5-oxo-4-[4-(prop-2-en-1-iloxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,1 g), ácido m-cloroperbenzoico (1,8 g) y acetonitrilo (10 mL) se agitó a 50 °C durante 15 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 min. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 20%).

[1696]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,37 - 1,56 (m, 2 H) 1,68 - 1,88 (m, 4 H) 2,09 - 2,31 (m, 2 H) 2,62 (dd, J = 5,30, 2,65 Hz, 1 H) 2,65 - 2,79 (m, 2 H) 2,79 - 2,85 (m, 1 H) 2,98 - 3,08 (m, 2 H) 3,11 - 3,20 (m, 1 H) 3,40 - 3,58 (m, 2 H) 3,74 (dd, J = 11,36, 3,41 Hz, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,95 - 5,15 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,73 (dd, J = 7,57, 1,51 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1697]

Ejemplo de referencia 336

4'-({4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1699]

Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(oxiran-2-ilmetoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,25 g), fluoruro de hidrógeno y potasio (0,075 g), dihidrógeno-trifluoruro de tetra-n-butilamonio (0,015 g) y clorobenceno (1 mL) se agitó a 120 °C durante 5 h. Fluoruro de hidrógeno y potasio (0,075 g) y dihidrógeno-trifluoruro de tetra-n-butilamonio (0,014 g) se añadieron y la mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. Tolueno se añadió y el precipitado se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,15 g, 60%).

[1700]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,36 - 1,54 (m, 2 H) 1,65 - 1,89 (m, 4 H) 2,12 - 2,27 (m, 2 H) 2,40 (d, J = 5,30 Hz, 1 H) 2,60 - 2,82 (m, 2 H) 2,96 - 3,10 (m, 2 H) 3,39 - 3,51 (m, 1 H) 3,52 - 3,67 (m, 2 H) 3,92 - 4,08 (m, 3 H) 4,32 - 4,46 (m, 1 H) 4,47 - 4,61 (m, 1 H) 4,95 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,58 - 7,69 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1701]

Ejemplo de referencia 337

4'-({4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1703]

Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g), peryodinano de Dess-Martin (0,24 g) y acetonitrilo (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y

solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL). Bromuro de metilmagnesio (0,58 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,10 g, 62%).

[1704]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,21 (d, J = 2,27 Hz, 3 H) 1,35 - 1,53 (m, 2 H) 1,64 - 1,88 (m, 4 H) 2,13 - 2,25 (m, 2 H) 2,61 - 2,82 (m, 2 H) 2,98 - 3,09 (m, 2 H) 3,31 - 3,57 (m, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 4,12 (dd, J = 32,56,8,71 Hz, 1 H) 4,34 (dd, J = 32,56, 8,71 Hz, 1 H) 4,94 - 5,16 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1705]

Ejemplo de referencia 338

4'-[(4-{trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1707]

4'-[(4-{Trans-4-[(metilsulfanil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,4 g) se disolvió en diclorometano (10 mL) y cloruro de sulfurilo (0,23 mL) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se mezcló con ciclobutanona (0,050 g) y tetrahidrofurano (3 mL) y yoduro de samario (14 mL, solución 0,1 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a

temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,021 g, 8,1%).

[1708]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,37 - 1,87 (m, 8 H) 1,99 - 2,28 (m, 6 H) 2,60 - 2,82 (m, 3 H) 2,94 - 3,10 (m, 2 H) 3,40 - 3,49 (m, 1 H) 3,51 (s, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,96 - 5,21 (m, 1 H) 7,33 - 7,54 (m, 6 H) 7,57 - 7,69 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1709]

Ejemplo de referencia 339

4'-{[4-(trans-4-{[2-(fluorometil)oxiran-2-il]metoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1711]

Una mezcla de 4'-({4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,33 g), peryodinano de Dess-Martin (0,51 g) y acetonitrilo (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se añadió a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,16 g), hidruro de sodio (0,030 g) y dimetilsulfóxido (5 mL) agitada a temperatura ambiente durante 1 h previamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica

se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 52%).

[1712]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,21 - 1,43 (m, 2 H) 1,50 - 1,79 (m, 4 H) 2,05 - 2,18 (m, 2 H) 2,52 - 2,69 (m, 2 H) 2,76 - 2,86 (m, 2 H) 2,90 - 3,04 (m, 2 H) 3,33 - 3,46 (m, 1 H) 3,55 - 3,73 (m, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,29 - 4,77 (m, 2 H) 4,85 - 5,02 (m, 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 7,53 - 7,64 (m, 2 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

[1713]

Ejemplo de referencia 340

4'-[(4-{trans-4-[3-fluoro-2-(fluorometil)-2-hidroxipropoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1715]

Una mezcla de 4'-{[4-(trans-4-{[2-(fluorometil)oxiran-2-il]metoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,17 g), fluoruro de hidrógeno y potasio (0,15 g), dihidrógeno-trifluoruro de tetra-n-butilamonio (0,097 g) y clorobenceno (0,5 mL) se agitó a 120 °C durante 14 h. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,16 g, 87%).

[1716]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,19 - 1,41 (m, 2 H) 1,49 - 1,80 (m, 4 H) 2,04 - 2,19 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,87 - 3,04 (m, 2 H) 3,26 - 3,40 (m, 1 H) 3,45 (s, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,36 (d, J = 47,47 Hz, 4 H) 4,81 - 5,02 (m, 1 H) 5,35 (s, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 7,53 - 7,64 (m, 2 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

[1717]

Ejemplo de referencia 341

4'-[(4-{trans-4-[4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxibutoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1719]

2-[(Trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (1,5 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL), 2-(1,3-dioxan-2-il)bromuro de etilmagnesio (15 mL, solución 0,5 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (10 mL) y tetrahidroborato de sodio (0,16 g) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 18 h. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,71 g, 44%).

[1720]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,30 - 1,91 (m, 12 H) 2,13 - 2,26 (m, 2 H) 2,56 - 2,80 (m, 3 H) 2,94 - 3,11 (m, 2 H) 3,33 (dd, J = 9,09, 7,57 Hz, 1 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H) 3,50 (dd, J = 9,28, 3,60 Hz, 1 H) 3,67 - 3,85 (m, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 4,07 - 4,20 (m, 2 H) 4,58 (t, J = 4,92 Hz, 1 H) 4,96 - 5,18 (m, 1 H) 7,32 - 7,54 (m, 6 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1721]

Ejemplo de referencia 342

4'-[(4-{trans-4-[(2,5-dihidroxipentil)oxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1723]

Una mezcla de 4'-[(4-{trans-4-[4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxibutoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,71 g), ter-butilclorodifenilsilano (0,47 g), imidazol (0,11 g), N,N-dimetilaminopiridina (0,015 g) y tetrahidrofurano (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con ácido clorhídrico 3 M (10 mL), acetona (20 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se neutralizó, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se mezcló con ácido clorhídrico 3 M (10 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 días y luego a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se neutralizó, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (4 mL). El tetrahidroborato de sodio (0,034 g) se añadió a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL). El fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 26%).

[1724]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,20 - 1,81 (m, 10 H) 2,02 -2,19 (m, 2 H) 2,52 - 2,69 (m, 2 H) 2,90 - 3,04 (m, 2 H) 3,23 - 3,43 (m, 5 H) 3,45 - 3,58 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,36 (t, J = 5,18 Hz, 1 H) 4,48 (d, J = 5,09 Hz, 1 H) 4,78 - 5,06 (m, 1 H) 7,35 - 7,45 (m, 2 H) 7,46 - 7,51 (m, 2 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,72 - 7,83 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,91, 0,94 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

[1725]

Ejemplo de referencia 343

4'-({5-oxo-7-propil-4-[trans-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)ciclohexil]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1727]

4'-[(4-{Trans-4-[(2,5-dihidroxipentil)oxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,17 g) se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL), trifenilfosfina (0,24 g) y luego azodicarboxilato de dietilo (0,40 g, solución toluénica al 40%) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 74%).

[1728]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,13 - 1,96 (m, 10 H) 2,02 -2,18 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,91 - 3,03 (m, 2 H) 3,27 - 3,36 (m, 1 H) 3,37 - 3,44 (m, 2 H) 3,56 - 3,67 (m, 1 H) 3,68 - 3,78 (m, 1 H) 3,83 - 3,94 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,81 - 5,01 (m, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,52 - 7,68 (m, 2 H) 7,74 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,82, 0,85 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

[1729]

Ejemplo de referencia 344

4'-[(4-{trans-4-[(1-hidroxiciclopentil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1731]

4'-[(4-{Trans-4-[(metilsulfanil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,0 g) se disolvió en tolueno (10 mL) y cloruro de sulfurilo (0,16 mL) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, el precipitado se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con ciclopentanona (0,16 g) y tetrahidrofurano (10 mL) y yoduro de samario (57 mL, solución 0,1 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 h y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,026 g, 2,4%).

[1732]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,30 - 2,03 (m, 12 H) 2,13 - 2,23 (m, 2 H) 2,25 - 2,44 (m, 2 H) 2,60 - 2,82 (m, 2 H) 2,97 - 3,08 (m, 2 H) 3,36 - 3,53 (m, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 4,99 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,52 (m, 6 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 1,32 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1733]

Ejemplo de referencia 345

4'-[(4-{trans-4-[(metilsulfanil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1735]

Una mezcla de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (2,0 g), dimetilsulfóxido (30 mL) y anhídrido acético (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 59%).

[1736]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,38 - 1,89 (m, 6 H) 2,11 - 2,21 (m, 5 H) 2,62 - 2,84 (m, 2 H) 2,98 - 3,10 (m, 2 H) 3,66 - 3,89 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,68 (s, 2 H) 4,98 - 5,17 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 6 H) 7,57 - 7,69 (m, 1 H) 7,74 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1737]

Ejemplo de referencia 346

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilbutoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1739]

4'-({5-Oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,094 g) se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL), bromuro de etilmagnesio (0,12 mL, solución 3,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y

el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,060 g, 61%).

[1740]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,90 (t, J = 7,54 Hz, 3 H) 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,13 (s, 3 H) 1,36 - 1,59 (m, 4 H) 1,65 - 1,86 (m, 4 H) 2,08 - 2,28 (m, 2 H) 2,57 - 2,82 (m, 2 H) 2,95 - 3,10 (m, 2 H) 3,29 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 3,35 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 3,38 - 3,51 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,96 - 5,16 (m, 1 H) 7,32 - 7,54 (m, 6 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1741]

Ejemplo de referencia 347

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]butanoato de etilo

[1743]

Una mezcla de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,87 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,0084 g) y tolueno (10 mL) se calentó hasta 80 °C bajo una atmósfera de argón, una solución de éster etílico del ácido 2-diazobutírico (1,0 g) en tolueno (10 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,78 g, 71%).

[1744]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,18 - 1,78 (m, 11 H) 1,99 - 2,22 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,89 - 3,04 (m, 2 H) 3,25 - 3,41 (m, 1 H) 3,93 - 4,22 (m, 5 H) 4,81 - 5,01 (m, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 2 H) 7,73 - 7,82 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,72, 1,13 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

[1745]

Ejemplo de referencia 348

4'-({4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1747]

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]butanoato de etilo (0,20 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL), se añadió bromuro de metilmagnesio (1,0 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El bromuro de metilmagnesio (1,0 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,12 g, 65%).

[1748]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 - 0,99 (m, 6 H) 1,02 (s, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,13- 1,41 (m, 4 H) 1,45 - 1,81 (m, 4 H) 2,02 - 2,22 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,88 - 3,09 (m, 3 H) 3,44 - 3,62 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,11 (s, 1 H) 4,76 - 5,00 (m, 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H) 7,46 - 7,51 (m, 2 H) 7,53 - 7,63 (m, 2 H) 7,72 -7,82 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

[1749]

Ejemplo de referencia 349

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]butanoato de etilo

[1751]

Una mezcla de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,77 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,0070 g) y tolueno (10 mL)

se calentó hasta 80 °C bajo una atmósfera de argón, una solución de éster etílico del ácido 2-diazobutírico (0,91 g) en tolueno (10 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,69 g, 73%).

[1752]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J = 7,44 Hz, 3 H) 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,18 - 1,76 (m, 11 H) 2,00 - 2,21 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 - 2,64 (m, 2 H) 2,84 - 2,98 (m, 2 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 3,91 - 4,22 (m, 5 H) 4,75 - 4,99 (m, 1 H) 7,32 - 7,43 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,53 - 7,62 (m, 2 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,91, 0,94 Hz, 1 H)

[1753]

Ejemplo de referencia 350

4'-({4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1755]

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]butanoato de etilo (0,20 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL), se añadió bromuro de metilmagnesio (1,0 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,0 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,11 g, 60%).

[1756]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 - 0,98 (m, 6 H) 1,02 (s, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,12- 1,37 (m, 4 H) 1,46 - 1,75 (m, 4 H) 2,02 - 2,19 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,52 - 2,64 (m, 2 H) 2,86 - 2,98 (m, 2 H) 3,04 (dd, J = 9,14, 2,92 Hz, 1 H) 3,42 - 3,61 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,12 (s, 1 H) 4,74 - 4,98 (m, 1 H) 7,35 - 7,43 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 2 H) 7,72 - 7,83 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,72, 1,13 Hz, 1 H)

[1757]

Ejemplo de referencia 351

4'-({4-[trans-4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-oxopropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1759]

Una mezcla de 4'-[(4-{trans-4-[(2-hidroxibut-3-en-1-il)oxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,43 g), 2,6-lutidina (0,18 mL), trifluorometansulfonato de ter-butil(dimetil)sililo (0,36 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio saturado y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se mezcló con peryodato de sodio (0,85 g), acetona (10 mL), acetonitrilo (10 mL), agua (10 mL) y tetraóxido de osmio (0,14 g, catalizador inmovilizado al 7%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. El precipitado se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,43 g, 83%).

[1760]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,00 (s, 6 H) 0,90 (s, 9 H) 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,19 - 1,37 (m, 2 H) 1,47 - 1,79 (m, 4

H) 2,01 - 2,22 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2H) 2,86 - 3,08 (m, 2 H) 3,34 - 3,49 (m, 1 H) 3,64 - 3,76 (m, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,33 (t, J = 4,62 Hz, 1 H) 4,76 - 5,03 (m, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,53 - 7,63 (m, 2 H) 7,71 - 7,84 (m, 1 H) 7,93 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 9,58 (s, 1 H)

[1761]

Ejemplo de referencia 352

4'-({4-[trans-4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3,3-difluoropropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1763]

4'-({4-[Trans-4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-oxopropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (lote 1: 0,37 g, lote 2: 0,050 g) se disolvió en tolueno (lote 1: 4 mL, lote 2: 1 mL), trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (lote 1: 0,28 g, lote 2: 0,037 g) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (lote 1: 1,5 h, lote 2: 3 h). La reacción mixtures de lote 1 y lote 2 se combinaron, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió gradualmente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,30 g, 67%).

[1764]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,09 (d, J = 6,44 Hz, 6 H) 0,88 (s, 9 H) 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,20 - 1,42 (m, 2 H) 1,48 - 1,84 (m, 4 H) 2,01 - 2,21 (m, 2 H) 2,53 - 2,70 (m, 2 H) 2,90 - 3,05 (m, 2 H) 3,34 - 3,43 (m, 1 H) 3,44 - 3,64 (m, 2 H) 3,89 - 4,01 (m, 3 H) 4,75 - 5,04 (m, 1 H) 5,93 (dt, J = 55,09, 3,41 Hz, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,53 - 7,64 (m, 2 H) 7,72 - 7,84 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

[1765]

Ejemplo de referencia 353

[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[1767]

Una mezcla de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,0070 g) y tolueno (15 mL) se calentó hasta 80 °C bajo una atmósfera de argón, una solución de 2-diazoacetato de etilo (1,6 g) en tolueno (15 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,0 g, 56%).

[1768]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,21 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,24 - 1,40 (m, 2 H) 1,47 - 1,81 (m, 4 H) 2,09 - 2,20 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,51 - 2,66 (m, 2 H) 2,85 - 2,98 (m, 2 H) 3,34 - 3,48 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,06 - 4,18 (m, 4 H) 4,77 - 4,99 (m, 1 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,70 - 7,83 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,57 Hz, 1 H)

[1769]

Ejemplo de referencia 354

4'-[(2-metil-4-{trans-4-[(2-metiloxiran-2-il)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1771]

2-[(Trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,45 g) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), se añadió bromuro de metilmagnesio (2,3 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano)

gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se añadió a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,20 g), hidruro de sodio (0,038 g) y dimetilsulfóxido (5 mL) agitada a temperatura ambiente durante 1 h previamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,19 g, 46%).

[1772]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,20 - 1,38 (m, 5 H) 1,48 - 1,77 (m, 4 H) 2,03 - 2,18 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,52 - 2,68 (m, 4 H) 2,86 - 2,98 (m, 2 H) 3,33 - 3,42 (m, 2 H) 3,56 (d, J = 11,30 Hz, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,68 - 4,99 (m, 1 H) 7,33 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 2 H) 7,71 - 7,83 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H)

[1773]

Ejemplo de referencia 355

4'-({4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1775]

Una mezcla de 4'-[(2-metil-4-{trans-4-[(2-metiloxiran-2-il)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,19 g), dihidrógeno-trifluoruro de tetra-n-butilamonio (0,65 g) y clorobenceno (0,5 mL) se agitó a 120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el

compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,094 g, 46%).

[1776]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,06 (d, J = 2,07 Hz, 3 H) 1,19 - 1,41 (m, 2 H) 1,50 - 1,78 (m, 4 H) 2,03 - 2,17 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,82 - 2,98 (m, 2 H) 3,21 - 3,43 (m, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,19 (d, J = 47,85 Hz, 2 H) 4,78 (s, 1 H) 4,80 - 4,96 (m, 1 H) 7,34 - 7,42 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,52 - 7,64 (m, 2 H) 7,73 - 7,83 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H)

[1777]

Ejemplo de referencia 356

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]butanoato de etilo

[1779]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,50 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,0050 g) y tolueno (5 mL) se calentó hasta 80 °C bajo una atmósfera de argón, una solución de éster etílico del ácido 2-diazobutírico (0,87 g) en tolueno (5 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,35 g, 56%).

[1780]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,13 - 1,79 (m, 11 H) 1,87 - 2,22 (m, 2 H) 2,52 - 3,03 (m, 4 H) 3,25 - 3,38 (m, 1 H) 3,81 - 4,25 (m, 5 H) 4,75 - 4,98 (m, 1 H) 7,21 - 7,39 (m, 2 H) 7,46 (dd, J = 11,17, 1,70 Hz, 1 H) 7,54 - 7,67 (m, 2 H) 7,75 - 7,84 (m, 1 H) 7,91 - 7,99 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

[1781]

Ejemplo de referencia 357

4'-({4-[trans-4-(1-etil-2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[1783]

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]butanoato de etilo (0,35 g) se disolvió en tetrahidrofurano (4 mL), se añadió bromuro de metilmagnesio (1,7 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3,5 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,20 g, 60%).

[1784]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 - 0,99 (m, 6 H) 1,01 (s, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,13 - 1,81 (m, 8 H) 2,01 - 2,21 (m, 2 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,87 - 3,09 (m, 3 H) 3,44 - 3,62 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,11 (s, 1 H) 4,77 - 5,00 (m, 1 H) 7,25 - 7,40 (m, 2 H) 7,46 (dd, J = 10,98, 1,51 Hz, 1 H) 7,55 - 7,70 (m, 2 H) 7,75 - 7,86 (m, 1 H) 7,90 - 8,02 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

[1785]

Ejemplo de referencia 358

4'-[(2-metil-4-{trans-4-[(metilsulfanil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1787]

Una mezcla de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g), dimetilsulfóxido (45 mL) y anhídrido acético (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de

hidrógeno-carbonato de sodio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,83 g, 49%).

[1788]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,22 - 1,45 (m, 2 H) 1,50 - 1,81 (m, 4 H) 2,02 - 2,15 (m, 5 H) 2,37 (s, 3 H) 2,52 - 2,72 (m, 2 H) 2,82 - 3,04 (m, 2 H) 3,53 - 3,73 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,69 (s, 2 H) 4,80 - 5,06 (m, 1 H) 7,34 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,53 - 7,66 (m, 2 H) 7,72 - 7,85 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 7,91, 1,13 Hz, 1 H)

[1789]

Ejemplo de referencia 359

4'-[(4-{trans-4-[(1-hidroxiciclobutil)metoxi]ciclohexil}-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1791]

4'-[(2-Metil-4-{trans-4-[(metilsulfanil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,3 g) se disolvió en tolueno (10 mL) y cloruro de sulfurilo (0,20 mL) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el precipitado se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con ciclobutanona (1,7 g) y tetrahidrofurano (5 mL) y yoduro de samario (48 mL, solución 0,1 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,098 g, 7,1%).

[1792]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,19 - 2,22 (m, 14 H) 2,36 (s, 3 H) 2,54 - 2,69 (m, 2 H) 2,84 - 3,03 (m, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,73 - 4,98 (m, 2 H) 7,34 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,53 - 7,65 (m, 2 H) 7,71 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,19 Hz, 1 H)

[1793]

Ejemplo de referencia 360

3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1795]

[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,60 g) se disolvió en tetrahidrofurano (6 mL), bromuro de metilmagnesio (3,0 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,39 g, 66%).

[1796]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,06 (s, 6 H) 1,21 - 1,38 (m, 2 H) 1,46 - 1,77 (m, 4 H) 2,03 - 2,17 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,51 - 2,65 (m, 2 H) 2,82 - 2,98 (m, 2 H) 3,19 (s, 2 H) 3,24 - 3,38 (m, 1 H) 3,94 (s, 2 H) 4,22 (s, 1 H) 4,66 - 5,01 (m, 1 H) 7,23 - 7,38 (m, 2 H) 7,45 (d, J = 9,47 Hz, 1 H) 7,54 - 7,69 (m, 2 H) 7,73 - 7,85 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,95 Hz, 1 H)

[1797]

Ejemplo de referencia 361

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]pent-4-enoato de etilo

[1799]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (2,0 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,018 g) y tolueno (20 mL) se calentó hasta 80 °C bajo una atmósfera de argón, una solución de 2-diazopent-4-enoato de etilo (3,8 g) en tolueno (20 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. Una solución de 2-diazopent-4-enoato de etilo (3,8 g) en tolueno (10 mL) se agregó luego y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,81 g, 32%).

[1800]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,13 - 1,77 (m, 9 H) 1,87 - 2,19 (m, 2 H) 2,26 - 2,48 (m, 2 H) 2,53 - 3,06 (m, 4 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,07 - 4,22 (m, 3 H) 4,78 - 4,97 (m, 1 H) 4,99 - 5,24 (m, 2 H) 5,66 - 5,88 (m, 1 H) 7,25 - 7,40 (m, 2 H) 7,41 - 7,51 (m, 1 H) 7,54 - 7,68 (m, 2 H) 7,74 - 7,87 (m, 1 H) 7,95 (dd, J = 7,82, 1,04 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

[1801]

Ejemplo de referencia 362

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-hidroxibutanoato de etilo

[1803]

Una mezcla de 2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]pent-4-enoato de etilo (0,81 g), peryodato de sodio (1,4 g), acetona (20 mL), acetonitrilo (20 mL), agua (20 mL) y tetraóxido de osmio (0,24 g, catalizador inmovilizado al 7%) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El precipitado se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se

disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (10 mL). El tetrahidroborato de sodio (0,084 g) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,29 g, 36%).

[1804]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,21 (t, J = 7,06 Hz, 3 H) 1,25 - 1,89 (m, 8 H) 1,95 - 2,20 (m, 2 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,90 - 3,05 (m, 2 H) 3,26 - 3,41 (m, 1 H) 3,42 - 3,56 (m, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,06 - 4,23 (m, 3 H) 4,52 (t, J = 5,09 Hz, 1 H) 4,77 - 4,99 (m, 1 H) 7,25 - 7,40 (m, 2 H) 7,46 (dd, J = 11,11, 1,70 Hz, 1 H) 7,55 - 7,69 (m, 2 H) 7,73 - 7,86 (m, 1 H) 7,95 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

[1805]

Ejemplo de referencia 363

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}butanoato de etilo

[1807]

Una mezcla de 2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-hidroxibutanoato de etilo (0,47 g), cloruro de 4-metilbencensulfonilo (0,59 g) y piridina (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,42 g, 70%).

[1808]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,14 - 2,05 (m, 13 H) 2,39 (s, 3 H) 2,42 - 2,59 (m, 2 H) 2,89 - 3,03 (m, 2 H) 3,19 - 3,31 (m, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,03 - 4,18 (m, 5 H) 4,70 - 4,91 (m, 1 H) 7,25 - 7,41 (m, 2 H) 7,42 - 7,55 (m, 3 H) 7,55 - 7,67 (m, 2 H) 7,74 - 7,85 (m, 3 H) 7,95 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,21
(s, 1 H)

[1809]

Ejemplo de referencia 364

1-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]ciclopropancarboxilato de etilo

[1811]

Una mezcla de 2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}butanoato de etilo (0,42 g), ter-butóxido de potasio (0,24 g) y tetrahidrofurano (5 mL) se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,051 g, 15%).

[1812]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,07 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,14 - 1,88 (m, 13 H) 2,17 - 2,32 (m, 2 H) 2,59 - 2,82 (m, 2 H) 2,98 - 3,11 (m, 2 H) 3,56 - 3,78 (m, 1 H) 4,02 (s, 2 H) 4,19 (q, J = 7,16 Hz, 2 H) 4,87 - 5,16 (m, 1 H) 7,21 - 7,52 (m, 5 H) 7,59 - 7,69 (m, 1 H) 7,76 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H)

[1813]

Ejemplo de referencia 365

3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-{[1-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclopropil]oxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-

dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1815]

1-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]ciclopropancarboxilato de etilo (0,051 g) se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL), bromuro de metilmagnesio (0,25 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,0 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,0 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,0 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,032 g, 65%).

[1816]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,64 - 0,91 (m, 4 H) 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,23 (s, 6 H) 1,39 - 1,55 (m, 2 H) 1,64 - 1,86 (m, 4 H) 2,06 - 2,14 (m, 2 H) 2,58 - 2,82 (m, 2 H) 2,96 - 3,12 (m, 2 H) 3,49 - 3,70 (m, 1 H) 4,01 (s, 2 H) 4,90 - 5,14 (m, 1 H) 7,19 - 7,30 (m, 2 H) 7,30 - 7,55 (m, 3 H) 7,59 - 7,69 (m, 1 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

[1817]

Ejemplo de referencia 366

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]pent-4-enoato de etilo

[1819]

Una mezcla de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-

il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,8 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,018 g) y tolueno (20 mL) se calentó hasta 80 °C bajo una atmósfera de argón, una solución de 2-diazopent-4-enoato de etilo (3,7 g) en tolueno (20 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. Una solución de 2-diazopent-4-enoato de etilo (3,7 g) en tolueno (10 mL) se agregó luego y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,98 g, 41%).

[1820]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,21 (t, J = 7,00 Hz, 3 H) 1,27 - 1,76 (m, 6 H) 1,90 - 2,18 (m, 2 H) 2,26 - 2,48 (m, 2 H) 2,52 - 3,04 (m, 4 H) 3,32 - 3,43 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,05 - 4,22 (m, 3 H) 4,83 - 4,98 (m, 1 H) 5,02 - 5,25 (m, 2 H) 5,66 - 5,87 (m, 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,53 - 7,63 (m, 2 H) 7,71 - 7,83 (m, 1 H) 7,89 - 7,98 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

[1821]

Ejemplo de referencia 367

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-hidroxibutanoato de etilo

[1823]

Una mezcla de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]pent-4-enoato de etilo (0,98 g), peryodato de sodio (1,7 g), acetona (20 mL), acetonitrilo (20 mL), agua (20 mL) y tetraóxido de osmio (0,30 g, catalizador inmovilizado al 7%) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El precipitado se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (10 mL), tetrahidroborato de sodio (0,10 g) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de

reacción. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,37 g, 37%).

[1824]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,21 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,25 - 1,88 (m, 8 H) 1,99 - 2,21 (m, 2 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,90 - 3,04 (m, 2 H) 3,29 - 3,41 (m, 1 H) 3,43 - 3,54 (m, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,06 - 4,21 (m, 3 H) 4,53 (t, J = 5,30 Hz, 1 H) 4,79 - 5,03 (m, 1 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,52 - 7,64 (m, 2 H) 7,73 - 7,83 (m, 1 H) 7,88 - 8,00 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

[1825]

Ejemplo de referencia 368

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}butanoato de etilo

[1827]

Una mezcla de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-hidroxibutanoato de etilo (0,54 g), cloruro de 4-metilbencensulfonilo (0,70 g) y piridina (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 75 min. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,45 g, 65%).

[1828]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,15 - 1,35 (m, 5 H) 1,47 - 1,73 (m, 4 H) 1,74 - 1,89 (m, 2 H) 1,90 - 2,07 (m, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 2,43 - 2,61 (m, 2 H) 2,90 - 3,06 (m, 2 H) 3,20 - 3,31 (m, 1 H) 3,95 - 4,19 (m, 7 H) 4,64

+ 4,99 (m, 1 H) 7,32 - 7,65 (m, 8 H) 7,71 - 7,88 (m, 3 H) 7,93 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

[1829]

Ejemplo de referencia 369

1-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]ciclopropancarboxilato de etilo

[1831]

Una mezcla de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-4-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}butanoato de etilo (0,45 g), ter-butóxido de potasio (0,26 g) y tetrahidrofurano (20 mL) se agitó a -10 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,19 g, 55%).

[1832]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,06 - 1,80 (m, 13 H) 2,02 -2,22 (m, 2 H) 2,51 - 2,68 (m, 2 H) 2,87 - 3,04 (m, 2 H) 3,48 - 3,71 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,11 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,68 - 5,03 (m, 1 H) 7,36 - 7,45 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,52 - 7,64 (m, 2 H) 7,71 - 7,82 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

[1833]

Ejemplo de referencia 370

4'-{[4-(trans-4-{[1-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclopropil]oxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1835]

1-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]ciclopropancarboxilato de etilo (0,19 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL), bromuro de metilmagnesio

(3,3 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3,3 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3,3 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,049 g, 26%).

[1836]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,55 - 0,67 (m, 2 H) 0,68 - 0,77 (m, 2 H) 0,94 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,14 (s, 6 H) 1,21 - 1,39 (m, 2 H) 1,45 - 1,73 (m, 4 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,53 - 2,67 (m, 2 H) 2,90 - 3,04 (m, 2 H) 3,44 - 3,62 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,20 (s, 1 H) 4,74 - 4,97 (m, 1 H) 7,32 - 7,64 (m, 6 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,90 - 7,97 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

[1837]

Ejemplo de referencia 371

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]propanoato de etilo

[1839]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (3,0 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,027 g) y tolueno (30 mL) se calentó hasta 80 °C bajo una atmósfera de argón, una solución de 2-diazopropionato de etilo (3,2 g) en tolueno (30 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. Una solución de 2-diazopropionato de etilo (1,6 g) en tolueno (10 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para

dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,2 g, 88%).

[1840]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,13 - 1,76 (m, 12 H) 1,88 -2,18 (m, 2 H) 2,52 - 2,64 (m, 2 H) 2,91 - 3,04 (m, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,06 - 4,23 (m, 3 H) 4,79 - 4,96 (m, 1 H) 7,25 - 7,40 (m, 2 H) 7,42 - 7,49 (m, 1 H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 7,74 - 7,86 (m, 1 H) 7,92 - 8,00 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

[1841]

Ejemplo de referencia 372

3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metiletoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1843]

Una mezcla de 2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]propanoato de etilo (1,5 g), tetrahidroborato de litio (0,18 g) y tetrahidrofurano (15 mL) se agitó a 0 °C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 6 h. Luego se agregó tetrahidroborato de litio (0,18 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,81 g, 58%).

[1844]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,03 (d, J = 6,22 Hz, 3 H) 1,22 - 1,41 (m, 2 H) 1,52 - 1,76 (m, 4 H) 1,99 - 2,14 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 2,86 - 3,05 (m, 2 H) 3,17 - 3,60 (m, 4 H) 3,97 (s, 2 H) 4,75 - 4,98 (m, 1 H) 7,24 - 7,68 (m, 5 H) 7,70 - 7,88 (m, 1 H) 7,95 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

[1845]

Ejemplo de referencia 373

3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(1-oxiran-2-iletoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1847]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1-metiletoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,81 g), peryodinano de Dess-Martin (1,2 g) y acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se añadió a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,39 g), hidruro de sodio (0,072 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) agitada a temperatura ambiente durante 1 h previamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,15 g, 18%).

[1848]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,73 - 1,01 (m, 3 H) 1,06 - 1,80 (m, 9 H) 1,92 - 2,14 (m, 2 H) 2,20 - 3,11 (m, 6 H) 3,18 - 3,69 (m, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,23 - 5,16 (m, 1 H) 7,20 - 7,51 (m, 3 H) 7,53 - 7,70 (m, 2 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 7,86 (s, 0,33 H) 7,95 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,20 (s, 0,67 H)

[1849]

Ejemplo de referencia 374

3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-1-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1851]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(1-oxiran-2-iletoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g), dihidrógeno-trifluoruro de tetra-n-butilamonio (0,49 g) y clorobenceno (0,5 mL) se agitó a 120 °C durante 24 h y luego a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,081 g, 51%).

[1852]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,92 - 1,12 (m, 3 H) 1,16 - 1,54 (m, 6 H) 1,60 - 1,89 (m, 3 H) 1,99 - 2,30 (m, 2 H) 2,42 - 3,12 (m, 4 H) 3,39 - 3,78 (m, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 4,29 - 4,67 (m, 2 H) 4,98 - 5,18 (m, 1 H) 7,22 - 7,55 (m, 6 H) 7,60 - 7,72 (m, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H)

[1853]

Ejemplo de referencia 375

3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-{1-[2-(fluorometil)oxiran-2-il]etoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1855]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(3-fluoro-2-hidroxi-1-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g), peryodinano de Dess-Martin (0,22 g) y acetonitrilo (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se añadió a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,057 g), hidruro de sodio (0,010 g) y dimetilsulfóxido (4 mL) agitada a temperatura ambiente durante 1 h previamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se

añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,079 g, 52%).

[1856]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,04 - 1,84 (m, 9 H) 2,00 - 2,15 (m, 2 H) 2,52 - 3,04 (m, 6 H) 3,34 - 3,76 (m, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,43 - 4,74 (m, 2 H) 4,77 - 5,00 (m, 1 H) 7,12 - 7,53 (m, 3 H) 7,54 - 7,69 (m, 2 H) 7,72 - 7,88 (m, 1 H) 7,95 (dd, J = 7,72, 0,94 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

[1857]

Ejemplo de referencia 376

3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutancarboxilato de etilo

[1859]

Una mezcla de 3-(4H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclobutancarboxilato de etilo (4,0 g), 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (12 g) y N,N-dietilanilina (15 mL) se agitó a 180 °C durante 48 h y luego a temperatura ambiente durante 38 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,0 g, 41%).

[1860]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,11 - 1,27 (m, 3 H) 1,44 - 1,77 (m, 2 H) 2,36 - 3,48 (m, 7 H) 3,87 - 4,24 (m, 4 H) 5,06 - 5,85 (m, 1 H) 7,17 - 7,53 (m, 3 H) 7,54 - 7,73 (m, 2 H) 7,74 - 7,85 (m, 1 H) 7,90 - 8,01 (m, 1 H) 8,13 - 8,30 (m, 1 H)

[1861]

Ejemplo de referencia 377

4'-{[4-(3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[1863] Una mezcla de 3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutancarboxilato de etilo (4,0 g), tetrahidrofurano (40 mL), etanol (40 mL) y solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (1,1 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,2 g), 1-hidroxibenzotriazol (1,6 g), trietilamina (3,3 mL) y N,N-dimetilformaldehído (40 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (40 mL), bromuro de metilmagnesio (23 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Bromuro de metilmagnesio (11 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,8 g, 73%).

[1864]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,46 - 1,77 (m, 2 H) 2,07 - 2,20 (m, 3 H) 2,37 - 2,48 (m, 2 H) 2,85 - 3,57 (m, 5 H) 3,96 (s, 2 H) 5,16 - 5,64 (m, 1 H) 7,20 - 7,53 (m, 3 H) 7,54 - 7,70 (m, 2 H) 7,74 - 7,85 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,13 - 8,31 (m, 1 H)

[1865]

Ejemplo de referencia 378

3'-fluoro-4'-{[4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1867]

A una mezcla de 4'-{[4-(3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (2,8 g), peróxido de hidrógeno al 30% (48 mL) y cloroformo (50 mL) se añadió gradualmente gota a gota anhídrido trifluoroacético (32 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron gradualmente a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con tetrahidrofurano (30 mL), metanol (30 mL) y solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se mezcló con peryodinano de Dess-Martin (2,8 g) y acetonitrilo (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. 33% del residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL) y metanol (5 mL), tetrahidroborato de sodio (0,094 g) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,67 g, 75%).

[1868]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,48 - 1,73 (m, 2 H) 2,52 - 2,63 (m, 2 H) 2,82 - 3,06 (m, 4 H) 3,82 - 3,98 (m, 3 H) 4,69 - 4,92 (m, 1 H) 5,21 (d, J = 5,68 Hz, 1 H) 7,19 - 7,51 (m, 3 H) 7,53 - 7,68 (m, 2 H) 7,73 - 7,84 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

[1869]

Ejemplo de referencia 379

[(cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo

[1871]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,67 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,0066 g) y tolueno (10 mL) se calentó hasta 80 °C bajo una atmósfera de argón, una solución de diazoacetato de etilo (1,5 g) en tolueno (10 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,29 g, 37%).

[1872]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,20 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,52 - 1,75 (m, 2 H) 2,52 - 2,67 (m, 2

H) 2,86 - 3,26 (m, 4 H) 3,82 - 3,99 (m, 3 H) 4,07 - 4,20 (m, 4 H) 4,79 - 5,08 (m, 1 H) 7,18 - 7,51 (m, 3 H) 7,54 - 7,71 (m, 2 H) 7,73 - 7,86 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H)

[1873]

Ejemplo de referencia 380

3'-fluoro-4'-({4-[cis-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1875]

[(cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo (0,29 g) se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL), se añadió bromuro de metilmagnesio (1,6 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 60%).

[1876]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,08 (s, 6 H) 1,49 - 1,73 (m, 2 H) 2,53 - 2,71 (m, 2 H) 2,87 - 3,07 (m, 4 H) 3,11 (s, 2 H) 3,73 - 3,87 (m, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 4,29 (s, 1 H) 4,70 - 5,03 (m, 1 H) 7,22 - 7,51 (m, 3 H) 7,54 - 7,68 (m, 2 H) 7,73 - 7,84 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

[1877]

Ejemplo de referencia 381

trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutancarboxilato de etilo

[1879]

Una mezcla de 3-(4H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclobutancarboxilato de etilo (2,5 g), 2-[(2'-ciano-

3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (7,9 g) y N,N-dietilanilina (10 mL) se agitó a 180 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,86 g, 14%).

[1880]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,18 - 1,27 (m, 3 H) 1,28 - 1,73 (m, 2 H) 2,17 - 3,46 (m, 7 H) 3,97 (s, 2 H) 4,14 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 5,50 - 5,77 (m, 1 H) 7,22 - 7,51 (m, 3 H) 7,53 - 7,71 (m, 2 H) 7,73 - 7,85 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H)

[1881]

Ejemplo de referencia 382

4'-{[4-(trans-3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[1883]

Una mezcla de etil trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutancarboxilato (0,86 g), tetrahidrofurano (10 mL), etanol (10 mL) y solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (0,24 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,48 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,33 g), trietilamina (0,69 mL) y N,N-dimetilformaldehído (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), bromuro de metilmagnesio (6,6 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,49 g, 60%).

[1884]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,40 - 1,82 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,38 - 2,48 (m, 2 H) 2,83 - 3,05 (m, 2 H) 3,12 - 3,28 (m, 2 H) 3,34 - 3,56 (m, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 5,10 - 5,60 (m, 1 H) 7,15 - 7,51 (m, 3 H) 7,51 - 7,67 (m, 2 H) 7,71 - 7,86 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H)

[1885]

Ejemplo de referencia 383

3'-fluoro-4'-{[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1887]

A una mezcla de 4'-{[4-(trans-3-acetilciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,49 g), peróxido de hidrógeno al 30% (8,3 mL) y cloroformo (10 mL) se añadió gradualmente gota a gota anhídrido de ácido trifluoroacético (5,6 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron gradualmente a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se mezcló

con tetrahidrofurano (5 mL), metanol (5 mL) y solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. Después de evaporar el solvente a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,29 g, 62%).

[1888]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,48 - 1,71 (m, 2 H) 2,07 - 2,24 (m, 2 H) 2,80 - 3,05 (m, 2 H) 3,09 - 3,29 (m, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,33 - 4,61 (m, 1 H) 5,11 (d, J = 4,92 Hz, 1 H) 5,51 - 5,88 (m, 1 H) 7,21 - 7,50 (m, 3 H) 7,54 - 7,71 (m, 2 H) 7,73 - 7,88 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

[1889]

Ejemplo de referencia 384

[(trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo

[1891]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,29 g), acetato de rodio (II) (dímero) (0,0028 g) y tolueno (3 mL) se calentó hasta 80 °C bajo una atmósfera de argón, una solución de diazoacetato de etilo (0,16 g) en tolueno (3 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,95 g, 27%).

[1892]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,26 - 1,36 (m, 3 H) 1,61 - 1,82 (m, 2 H) 2,39 - 2,68 (m, 2 H) 2,95 - 3,12 (m, 2 H) 3,18 - 3,43 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H)

4,05 (s, 2 H) 4,24 (q, J = 7,10 Hz, 2 H) 4,49 - 4,67 (m, 1 H) 5,77 - 6,02 (m, 1 H) 7,21 - 7,31 (m, 2 H) 7,33 - 7,57 (m, 3 H) 7,58 - 7,71 (m, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H)

[1893]

Ejemplo de referencia 385

3'-fluoro-4'-({4-[trans-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1895]

[(trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo (0,13 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL), se añadió bromuro de metilmagnesio (0,62 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Bromuro de metilmagnesio (0,62 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,059 g, 45%).

[1896]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,38 Hz, 3 H) 1,24 (s, 6 H) 1,58 - 1,83 (m, 2 H) 2,30 (s, 1 H) 2,37 - 2,57 (m, 2 H) 2,94 - 3,11 (m, 2 H) 3,22 (s, 2 H) 3,24 - 3,44 (m, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,31 - 4,57 (m, 1 H) 5,69 - 6,03 (m, 1 H) 7,15 - 7,30 (m, 2 H) 7,30 - 7,52 (m, 3 H) 7,58 - 7,71 (m, 1 H) 7,75 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H)

[1897]

Ejemplo de referencia 386

[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-1-metilciclohexil)oxi]acetato de etilo

[1899]

3'-Fluoro-4'-{[2-metil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (12 g) se disolvió en tetrahidrofurano (120 mL), se añadió bromuro de metilmagnesio (49 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) gota a gota a 70 °C y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice se mezcló con acetato de rodio (II) (dímero) (0,0080 g) y tolueno (10 mL). Una solución de diazoacetato de etilo (0,48 g) en tolueno (10 mL) se añadió gota a gota a 80 °C bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,26 g, 1,7%).

[1900]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,17 - 1,22 (m, 3 H) 1,32 (s, 3 H) 1,46 - 1,89 (m, 8 H) 2,37 (s, 3 H) 2,54 - 2,76 (m, 2 H) 2,80 - 3,04 (m, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,05 - 4,17 (m, 4 H) 4,72 - 4,99 (m, 1 H) 7,04 - 7,39 (m, 2 H) 7,45 (dd, J = 11,11, 1,32 Hz, 1 H) 7,52 - 7,70 (m, 2 H) 7,73 - 7,85 (m, 1 H) 7,95 (dd, J = 7,63, 1,04 Hz, 1 H)

[1901]

Ejemplo de referencia 387

3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1903]

[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-1-metilciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,26 g) se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL), se añadió bromuro de metilmagnesio (1,1 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,19 g, 75%).

[1904]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,06 (s, 6 H) 1,30 (s, 3 H) 1,36 - 1,87 (m, 8 H) 2,37 (s, 3 H) 2,53 - 2,75 (m, 2 H) 2,82 - 3,00 (m, 2 H) 3,12 (s, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,13 (s, 1 H) 4,67 - 5,02 (m, 1 H) 7,19 - 7,39 (m, 2 H) 7,40 - 7,51 (m, 1 H) 7,52 - 7,67 (m, 2 H) 7,70 - 7,88 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 6,44 Hz, 1 H)

[1905]

Ejemplo de referencia 388

1-[1-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclobutil]etanol

[1907]

Bromuro de metilmagnesio (21 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se enfrió hasta 0 °C, una solución de 1-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclobutanecarbaldehído (4,0 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió bromuro de metilmagnesio (10 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un compuesto oleoso (2,5 g, 58%).

[1908]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,04 (s, 6 H) 0,88 (s, 9 H) 0,97 (d, J = 6,44 Hz, 3 H) 1,52 - 2,09 (m, 6 H) 3,46 - 3,69 (m, 3 H) 4,30 (d, J = 4,92 Hz, 1 H)

[1909]

Ejemplo de referencia 389

1-[1-(hidroximetil)ciclobutil]etanol

[1911]

1-[1-({[Ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclobutil]etanol (3,2 g) se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL), fluoruro de tetrabutilamonio (32 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/2-propanol (3/1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un compuesto oleoso (1,3 g, 79%).

[1912]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (d, J = 6,06 Hz, 3 H) 1,49 - 1,95 (m, 6 H) 3,24 - 3,78 (m, 3 H) 4,20 - 4,60 (m, 2 H)

[1913]

Ejemplo de referencia 390

3'-fluoro-4'-{[4-(5-metil-6,13-dioxadiespiro[3,2,5,2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1915]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (23 g), 1-[1-(hidroximetil)ciclobutil]etanol (7,6 g), ácido 4-metilbencensulfónico (0,093 g) y tolueno (200 mL) se calentó con un aparato de Dean-Stark a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (26 g, 90%).

[1916]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,19 Hz, 3 H) 1,07 - 3,11 (m, 21 H) 3,59 -3,89 (m, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,72 - 5,04 (m, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 2 H) 7,45 (d, J = 10,98 Hz, 1 H) 7,54 - 7,69 (m, 2 H) 7,72 - 7,84 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,17 - 8,23 (m, 1 H)

[1917]

Ejemplo de referencia 391

3'-fluoro-4'-[(4-{4-[1-(1-formilciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1919]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(5-metil-6,13-dioxadiespiro[3,2,5,2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,64 g), cianoborhidruro de sodio (0,33 g), eterato de trifluoruro de boro (0,67 mL) y tetrahidrofurano (6 mL) se agitó a 70 °C durante 20 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se mezcló con peryodinano de Dess-Martin (0,49 g) y acetonitrilo (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,21 g, 32%).

[1920]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 6,82 Hz, 3 H) 1,01 - 1,11 (m, 3 H) 1,21 - 2,37 (m, 14 H) 2,53 - 3,09 (m, 4 H) 3,33 - 3,75 (m, 1 H) 3,77 - 3,94 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 4,73 - 5,07 (m, 1 H) 7,20 - 7,38 (m, 2 H) 7,45 (dd, J = 10,98, 1,51 Hz, 1 H) 7,51 - 7,70 (m, 2 H) 7,72 - 7,87 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,57 Hz, 1 H) 8,09 - 8,27 (m, 1 H) 9,54 - 9,85 (m, 1 H)

[1921]

Ejemplo de referencia 392

3'-fluoro-4'-{[4-(4-{1-[1-(1-hidroxietil)ciclobutil]etoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1923]

3'-Fluoro-4'-[(4-{4-[1-(1-formilciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (14 g) se disolvió en tetrahidrofurano (150 mL), bromuro de metilmagnesio (35 mL, solución 1,0 M de tetrahidrofurano) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (13 g, 90%).

[1924]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 - 1,17 (m, 9 H) 1,21 - 2,22 (m, 14 H) 2,53 - 3,11 (m, 4 H) 3,33 - 3,81 (m, 3 H) 3,98 (s, 2 H) 4,18 - 4,39 (m, 1 H) 4,73 - 5,05 (m, 1 H) 7,23 - 7,51 (m, 3 H) 7,53 - 7,69 (m, 2 H) 7,72 - 7,86 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,10 - 8,27 (m, 1 H)

[1925]

Ejemplo de referencia 393

4'-[(4-{4-[1-(1-acetilciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[1927]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(4-{1-[1-(1-hidroxietil)ciclobutil]etoxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (13 g), peryodinano de Dess-Martin (10 g) y acetonitrilo (130 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y 1 M solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (11 g, 88%).

[1928]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 - 1,00 (m, 6 H) 1,22 - 2,39 (m, 17 H) 2,54 - 3,07 (m, 4 H) 3,34 - 3,73 (m, 1 H) 3,74 - 3,92 (m, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,78 - 5,08 (m, 1 H) 7,23 - 7,50 (m, 3 H) 7,55 - 7,70 (m, 2 H) 7,74 - 7,85 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 8,08 - 8,28 (m, 1 H)

[1929]

Ejemplo de referencia 394

3'-fluoro-4'-[(4-{trans-4-[1-(1-hidroxiciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1931]

A una mezcla de 4'-[(4-{4-[1-(1-acetilciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (11 g), peróxido de hidrógeno al 30% (157 mL) y cloroformo (150 mL) se añadió gradualmente gota a gota anhídrido trifluoroacético (105 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h y luego a temperatura ambiente durante 40 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadieron gradualmente a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se mezcló con tetrahidrofurano (100 mL), metanol (100 mL) y solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,3 g, 12%).

[1932]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3 H) 1,01 (d, J = 6,03 Hz, 3 H) 1,20 - 1,94 (m, 10 H) 1,96 - 2,22 (m, 4 H) 2,53 - 2,72 (m, 2 H) 2,80 - 3,10 (m, 2 H) 3,26 - 3,49 (m, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,65 (br. s., 1 H) 4,78 - 4,99 (m, 1 H) 7,23 - 7,50 (m, 3 H) 7,53 - 7,69 (m, 2 H) 7,74 - 7,86 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

[1933]

Ejemplo de referencia 395

4'-{[4-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1935]

Una solución de 1-bencil-N-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-piperidin-4-amina (7,53 g) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (14,41 g) en 1,2,4-triclorobenceno (20 mL) se agitó a 195 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 65/35 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título (4,82 g, 30%) en forma de un compuesto amorfo marrón.

[1936]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,65-1,79 (m, 4H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,89-3,05 (m, 6H), 3,55 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 5,01-5,13 (m, 1H), 7,21-7,48 (m, 11H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,92 (s, 1H).

[1937]

Ejemplo de referencia 396

4'-[(5-oxo-4-piperidin-4-il-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1939]

Una mezcla de 4'-{[4-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-

il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (4,82 g), paladio-carbón al 10% (con agua al 50%, 2,39 g), tetrahidrofurano (30 mL) y etanol (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: metanol/acetato de etilo = 0/100 → 5/95 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (2,97 g, 74%).

[1940]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,67-1,79 (m, 4H), 2,01 (br s, 1H), 2,70-2,81 (m, 4H), 3,01-3,06 (m, 2H), 3,23-3,26 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 5,12-5,23 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

[1941]

Ejemplo de referencia 397

4'-{[4-(1-etilpiperidin-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[1943]

Una mezcla de 4'-{[4-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (4,82 g), paladio-carbón al 10% (2,39 g), tetrahidrofurano (30 mL) y etanol (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: metanol/acetato de etilo = 0/100 → 5/95 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (146 mg, 3%).

[1944]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,69-1,79 (m, 4H), 2,11-2,18 (m, 2H), 2,50 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,92-3,15 (m, 6H), 4,01 (s, 2H), 5,05-5,15 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,46-7,8 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,90 (s, 1H).

[1945]

Ejemplo de referencia 398

4'-({5-oxo-7-propil-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1947]

A una solución de 4'-[(5-oxo-4-piperidin-4-il-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (453 mg) y tetrahidropiran-4H-piran-4-ona (120 mg) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (318 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: metanol/acetato de etilo = 0/100 → 10/90 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (317 mg, 59%).

[1948]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,55-1,79 (m, 8H), 2,30-2,37 (m, 2H), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,84-3,11 (m, 6H), 3,34-3,41 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 2H), 5,00-5,11 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39-7,48 (m, 4H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

[1949]

Ejemplo de referencia 399

4'-({4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1951]

A una solución de 4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexancarboxilato de etilo (524 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó

con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (388 mg, 76%).

[1952]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,23-1,35 (m, 1H), 1,43-1,55 (m, 1H), 1,69-1,86 (m, 6H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,60-2,72 (m, 2H), 3,00-3,05 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,97-5,07 (m, 1H), 7,29-7,51 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,74-7,76 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

[1953]

Ejemplo de referencia 400

4'-({5-oxo-7-propil-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1955]

A una solución de 4'-[(5-oxo-4-piperidin-4-il-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (453 mg), tetrahidropiran-2H-piran-4-carboxílico (150 mg) y 1-hidroxi-1H-benzotriazol (84 mg) en acetonitrilo (20 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (249 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 35/65 → 0/100 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (518 mg, 92%).

[1956]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,63-2,04 (m, 8H), 2,61-2,95 (m, 4H), 3,01-3,06 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,01-4,13 (m, 3H), 4,86 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,21-5,31(m, 1H), 7,36 (d, J = 8,7

Hz, 2H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H), 7,89 (s, 1H).

[1957]

Ejemplo de referencia 401

4'-({4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1959]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-4-piperidin-4-il-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (300 mg), 2-bromoetanol (170 mg), carbonato de sodio (280 mg) y etanol (20 mL) se agitó a 80 °C durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 35/65 → 0/100 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (205 mg, 63%).

[1960]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,60-1,79 (m, 5H), 2,17-2,31 (m, 2H), 2,58 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,87-3,08 (m, 6H), 3,61 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 5,04-5,14(m, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H).

[1961]

Ejemplo de referencia 402

4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxoetoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (diferente método de producción del mismo compuesto que el Ejemplo de referencia 325)

[1963]

A una solución de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,19 g) en acetonitrilo (20 mL) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (1,27

g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 65/35 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (739 mg, 63%).

[1964]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,46-1,59 (m, 2H), 1,66-1,84 (m, 4H), 2,21 (br d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,64-2,78 (m, 2H), 3,00-3,05 (m, 2H), 3,46-3,55 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 5,03-5,13 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 9,73 (s, 1H).

[1965]

Ejemplo de referencia 403

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1967]

A una solución de 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxoetoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (841 mg) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (2,2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (387 mg, 76%).

[1968]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,66-1,83 (m, 4H), 2,17-2,21 (m, 2H), 2,56 (br s, 1H), 2,64-2,78 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 9,3, 8,1 Hz, 1H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,91-3,96 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 5,03-5,11 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39-7,49 (m, 4H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

[1969]

Ejemplo de referencia 404

(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}piperidin-1-il)acetato de metilo

[1971]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-4-piperidin-4-il-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (453 mg), bromoacetato de etilo (184 mg), carbonato de potasio (276 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 60/40 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (418 mg, 80%).

[1972]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,44-2,52 (m, 2H), 2,96-3,08 (m, 6H), 3,32 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 5,05-5,13(m, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,90 (s, 1H).

[1973]

Ejemplo de referencia 405

4'-({4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1975]

A una solución de (4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-

il}piperidin-1-il)acetato de metilo (418 mg) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 40/60 → 0/100 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (325 mg, 77%).

[1976]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,64-1,77 (m, 5H), 2,37 (s, 2H), 2,55 (br t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,89-3,06 (m, 6H), 4,01 (s, 2H), 4,99-5,09 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,93 (s, 1H).

[1977]

Ejemplo de referencia 406

4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (diferente método de producción del mismo compuesto que el Ejemplo de referencia 212)

[1979]

A una solución de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (280 mg) en acetonitrilo (5 mL) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (293 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 65/35 → 40/60

(relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (254 mg, 92%).

[1980]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,44-1,58 (m, 2H), 1,65-1,85 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,18-2,23 (m, 2H), 2,63-2,77 (m, 2H), 3,00-3,05 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 5,02-5,12 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,90 (s, 1H).

[1981]

Ejemplo de referencia 407

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1983]

A una solución de 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (251 mg) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (237 mg, 91%).

[1984]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,66-1,82 (m, 4H), 2,17-2,20 (m, 2H), 2,37 (br s, 1H), 2,63-2,77 (m, 2H), 3,00-3,05 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,39-3,49 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 5,01-5,12 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,90 (s, 1H).

[1985]

Ejemplo de referencia 408

4'-[(4-{1-[4-(benciloxi)fenil]piperidin-4-il}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[1987]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-4-piperidin-4-il-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (452 mg), ácido 4-benciloxifenilbórico (456 mg), acetato de cobre (II) (276 mg), tamices moleculares 4A (1,50 g), trietilamina (506 mg), piridina (396 mg) y tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró a través de Celite-gel de sílice básico. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 75/25 → 60/40 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (364 mg, 57%).

[1988]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,68-1,83 (m, 4H), 2,77-2,85 (m, 2H), 3,02-3,16 (m, 4H), 4,03 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,13-5,24 (m, 1H), 6,87-6,95 (m, 4H), 7,26-7,50 (m, 11H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,92 (s, 1H).

[1989]

Ejemplo de referencia 409

4'-({4-[1-(4-hidroxifenil)piperidin-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[1991]

Una mezcla de 4'-[(4-{1-[4-(benciloxi)fenil]piperidin-4-il}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (364 mg), paladio-carbón al 10% (con agua al 50%, 91 mg), tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa [eluyente: acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético/agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético = 5/95 → 100/0 (relación en volumen)] para

dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (183 mg, 59%).

[1992]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,68-1,83 (m, 4H), 2,72-2,80 (m, 2H), 3,02-3,15 (m, 4H), 3,59 (br d, J = 11,7 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,70-5,10 (br, 1H), 5,11-5,21 (m, 1H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,93 (s, 1H).

[1993]

Ejemplo de referencia 410

1-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-iloxi)-2-metilpropan-2-ol

[1995]

A una solución de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (4,90 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (1,24 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Óxido de isobutileno (2,52 g) se añadió a esta mezcla, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 90/10 → 70/30 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,59 g, 78%).

[1996]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 (s, 6H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,68-1,83 (m, 6H), 2,39 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,45(br s, 1H), 3,94 (br s, 4H).

[1997]

Ejemplo de referencia 411

4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexanona

[1999]

Una mezcla de 1-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-iloxi)-2-metilpropan-2-ol (5,53 g), ácido clorhídrico 3 N (30 mL) y acetona (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se

extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 60/40 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,25 g, 73%).

[2000]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (s, 6H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 2H), 2,23-2,32 (m, 2H), 2,36 (br s, 1H), 2,52-2,63 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,74-3,79 (m, 1H).

[2001]

Ejemplo de referencia 412

4'-({4-[cis-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2003]

1) A una solución de 3-amino-1H-1,2,4-triazol (1,46 g) y 4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexanona (3,25 g) en ácido acético (30 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (5,53 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-alcohol isopropílico (3:1). El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: metanol/acetato de etilo = 0/100 → 6/94 (relación en volumen)] para dar 2-metil-1-{[4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexil]oxi}propan-2-ol amorfo incoloro (2,84 g, 64%) en forma de una mezcla diastereomérica.

[2004]

2) Una solución de 2-metil-1-{[4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexil]oxi}propan-2-ol (2,80 g) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (7,69 g) en 1,2,4-triclorobenceno (15 mL) se agitó a 195 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en gel de sílice

[eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo marrón (620 mg, 10%).

[2005]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,48-1,56 (m, 4H), 1,67-1,75 (m, 2H), 2,09-2,14 (m, 2H), 2,95-3,04 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,66-3,69 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 5,12-5,23 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38-7,49 (m, 4H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

[2006]

Ejemplo de referencia 413

2-metil-1-[(8-metil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)oxi]propan-2-ol

[2008]

A una solución de 8-metil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (4,01 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (960 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A esta mezcla se añadió óxido de isobutileno (2,52 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 65/35 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,81 g, 32%).

[2009]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15 (s, 3H), 1,21 (s, 6H), 1,50-1,64 (m, 4H), 1,76-1,82 (m, 4H), 2,43 (s, 1H), 3,12 (s, 2H), 3,45 (br s, 1H), 3,92-3,95 (m, 4H).

[2010]

Ejemplo de referencia 414

4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexanona

[2012]

Una mezcla de 2-metil-1-[(8-metil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)oxi]propan-2-ol (1,81 g), ácido clorhídrico 3 N (20 mL) y acetona (20 mL) se agitó a

temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 65/35 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,05 g, 71%).

[2013]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (s, 9H), 1,70-1,81 (m, 2H), 2,11-2,25 (m, 4H), 2,32 (br s, 1H), 2,54-2,65 (m, 2H), 3,25 (s, 2H).

[2014]

Ejemplo de referencia 415

4'-({4-[cis-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2016]

1) A una solución de 3-amino-1H-1,2,4-triazol (441 mg) y 4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexanona (1,05 g) en ácido acético (10 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (1,67 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-alcohol isopropílico (3:1). El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: metanol/acetato de etilo = 0/100 → 10/90 (relación en volumen)] para dar 2-metil-1-{[1-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexil]oxi}propan-2-ol amorfo incoloro (810 mg, 54%) en forma de una mezcla diastereomérica.

[2017]

2) Una solución de 2-metil-1-{[1-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexil]oxi}propan-2-ol (810 mg) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,99 g) en 1,2,4-triclorobenceno (10 mL) se agitó a 195 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura

ambiente y se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo marrón (223 mg, 14%).

[2018]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,36-1,50 (m, 4H), 1,64-1,77 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 2H), 2,93-3,08 (m, 4H), 3,20 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,29 (br s, 1H), 5,11-5,22 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,94 (s, 1H).

[2019]

Ejemplo de referencia 416

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2021]

1) A una solución de 3-amino-1H-1,2,4-triazol (441 mg) y 4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metilciclohexanona (1,05 g) en ácido acético (10 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (1,67 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-alcohol isopropílico (3:1). El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: metanol/acetato de etilo = 0/100 → 10/90 (relación en volumen)] para dar 2-metil-1-{[1-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexil]oxi}propan-2-ol amorfo incoloro (810 mg, 54%) en forma de una mezcla diastereomérica.

[2022]

2) Una solución de 2-metil-1-{[1-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)ciclohexil]oxi}propan-2-ol (810 mg) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,99 g) en 1,2,4-triclorobenceno (10 mL) se agitó a 195 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en gel de sílice

[eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo marrón (104 mg, 7%).

[2023]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,42 (s, 3H), 1,61-1,78 (m, 6H), 1,84-1,89 (m, 2H), 2,49 (br s, 1H), 2,72-2,86 (m, 2H), 2,99-3,04 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 5,01-5,12 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,47-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

[2024]

Ejemplo de referencia 417

1-bencil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-amina

[2026]

A una solución de 1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-amina (835 mg) y tetrahidropiran-4H-piran-4-ona (481 mg) en ácido acético (10 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (1,53 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-alcohol isopropílico (3:1). El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 35/65 → 0/100 (relación en volumen)] y se cristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales de color beige pálido (573 mg, 46%).

[2027]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22-1,34 (m, 2H), 1,83-1,88 (m, 2H), 3,02 (br d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,11-3,23 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 2H), 3,79-3,86 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,31-7,40 (m, 3H).

[2028]

Ejemplo de referencia 418

N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-amina

[2030]

Una mezcla de 1-bencil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-amina (450 mg), paladio-carbón al 10% (con agua al 50%, 450 mg), formiato de amonio (631 mg), ácido acético (1,2 mL) y metanol (12 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-alcohol isopropílico (3:1). El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (209 mg, 73%).

[2031]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45-1,55 (m, 2H), 2,03-2,08 (m, 2H), 3,46-3,55 (m, 3H), 3,63-3,65 (m, 1H), 3,97-4,04 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 10,75-11,00 (br, 1H).

[2032]

Ejemplo de referencia 419

4'-{[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2034]

Una solución de N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-5-amina (260 mg), 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,08 g) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (236 mg) en N,N-dietilanilina (20 mL) se agitó a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo-tetrahidrofurano (1:1) y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/50 → 10/90 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo marrón (207 mg, 29%).

[2035]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,39-2,53 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,51-3,60 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,10-4,17 (m, 2H),

5,24-5,35 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

[2036]

Ejemplo de referencia 420

4'-({4-[(1R,3S,5S,7S)-5-hidroxitriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]dec-2-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (isómero menos polar)

[2038]

1) A una solución de 3-amino-1H-1,2,4-triazol (841 mg) y 5-hidroxi-2-adamantanona (1,66 g) en ácido acético (10 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (3,18 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-alcohol isopropílico (3:1). El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar (1S,3R,5S,7S)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decan-1-ol sólido incoloro (1,50 g, 64%) en forma de una mezcla diastereomérica.

[2039]

2) (1S,3R,5S,7S)-4-(1H-1,2,4-Triazol-3-ilamino)triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decan-1-ol (1,01 g) y una solución de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (3,01 g) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (655 mg) en N,N-dietilanilina (5 mL) se agitaron a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo con 10% de metanol y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/50 → 10/90 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo marrón (90 mg, 4%).

[2040]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,66-1,82 (m, 7H), 1,91-1,95 (m, 2H), 2,23 (br s, 1H), 2,32 (br d, J =

12,0 Hz, 2H), 3,00-3,05 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 4,73-4,90 (m, 3H), 5,11-5,22 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

[2041]

Ejemplo de referencia 421

4'-({4-[(1R,3S,5S,7S)-5-hidroxitriciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]dec-2-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (isómero altamente polar)

[2043]

1) A una solución de 3-amino-1H-1,2,4-triazol (841 mg) y 5-hidroxi-2-adamantanona (1,66 g) en ácido acético (10 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (3,18 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-alcohol isopropílico (3:1). El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar (1S,3R,5S,7S)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decan-1-ol sólido incoloro (1,50 g, 64%) en forma de una mezcla diastereomérica.

[2044]

2) (1S,3R,5S,7S)-4-(1H-1,2,4-Triazol-3-ilamino)triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decan-1-ol (1,01 g) y una solución de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (3,01 g) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (655 mg) en N,N-dietilanilina (5 mL) se agitaron a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo con 10% de metanol y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/50 → 10/90 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo marrón (99 mg, 4%).

[2045]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,53-1,89 (m, 9H), 2,01-2,04 (m, 2H), 2,19-2,27 (m, 3H), 2,98-3,04 (m, 4H), 4,01 (s, 2H), 4,82 (br s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,45-7,48 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,89 (s, 1H).

[2046]

Ejemplo de referencia 422

4'-({4-[cis-4-(but-3-en-1-il)-4-hidroxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2048]

A una solución de cloruro de cerio (III) helado en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió gota a gota solución 0,5 M de bromuro de 3-butenilmagnesio-tetrahidrofurano (9,6 mL) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Una solución de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,86 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió gota a gota a esta mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (506 mg, 24%).

[2049]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,49-1,85 (m, 11H), 2,16-2,26(m, 2H), 2,89-3,06 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 4,94-5,13 (m, 3H), 5,80-5,93 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,93 (s, 1H).

[2050]

Ejemplo de referencia 423

4'-({4-[trans-4-(but-3-en-1-il)-4-hidroxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2052]

A una solución de cloruro de cerio (III) helado en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió gota a gota solución 0,5 M de bromuro de 3-butenilmagnesio-tetrahidrofurano (9,6 mL) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Una solución de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,86 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió gota a gota a esta mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (210 mg, 10%).

[2053]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,41 (br s, 1H), 1,58-1,78 (m, 6H), 1,90-1,96 (m, 4H), 2,18-2,26 (m, 2H), 2,69-2,84 (m, 2H), 2,99-3,04 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 5,00-5,15 (m, 3H), 5,89-6,02 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

[2054]

Ejemplo de referencia 424

4'-({4-[(5S,8S)-2-(hidroximetil)-1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2056]

A una solución de 4'-({4-[cis-4-(but-3-en-1-il)-4-hidroxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (506 mg) en acetonitrilo (10 mL) se añadió ácido

m-cloroperbenzoico (365 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/50 → 20/80 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (456 mg, 87%).

[2057]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,49-2,01 (m, 11H), 2,20-2,60(br, 2H), 2,90-3,05 (m, 4H), 3,50 (dd, J = 11,4, 6,0 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 5,01-5,12 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,93 (s, 1H).

[2058]

Ejemplo de referencia 425

4'-({4-[(5R,8R)-2-(hidroximetil)-1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2060]

A una solución de 4'-({4-[trans-4-(but-3-en-1-il)-4-hidroxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (210 mg) en acetonitrilo (10 mL) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (150 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 60/40 → 20/80 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (138 mg, 64%).

[2061]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,66-1,91 (m, 9H), 1,95-2,11 (m, 4H), 2,67-2,82 (m, 2H), 2,99-3,05 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 11,4, 5,4 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 4,08-4,17 (m, 1H), 5,03-5,14 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39-7,44(m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

[2062]

Ejemplo de referencia 426

4'-({4-[(5S,8S)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2064]

A una solución de 4'-({4-[(5S,8S)-2-(hidroximetil)-1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (456 mg) en acetonitrilo (10 mL) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (467 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. Solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (1,3 mL) se añadió a una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. 1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (331 mg) se añadió a una solución del residuo obtenido en acetonitrilo (10 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a

presión reducida. Solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (0,9 mL) se añadió a una solución del residuo en tetrahidrofurano (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo marrón (158 mg, 33%).

[2065]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,16 (s, 6H), 1,51-1,89 (m, 12H), 2,10-2,60 (br, 1H), 2,95-3,08 (m, 4H), 3,81-3,86 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 5,01-5,12 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,90 (s, 1H).

[2066]

Ejemplo de referencia 427

1-bencil-N-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-5-amina

[2068]

A una solución de 1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-amina (10,61 g) y 4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexanona (15,07 g) en ácido acético (80 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (19,37 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-alcohol isopropílico (3:1). El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 60/40 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (11,12 g, 47%).

[2069]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,02 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 1,30-1,95 (m, 8H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,50-3,80 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 3H).

[2070]

Ejemplo de referencia 428

N-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-5-amina

[2072]

Una mezcla de 1-bencil-N-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-5-amina (11,10 g), paladio-carbón al 10% (con agua al 50%, 6,66 g), formiato de amonio (9,05 g), ácido acético (22 mL) y metanol (220 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-alcohol isopropílico (3:1). El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 30/70 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,56 g, 65%).

[2073]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,06 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,20-2,13 (m, 8H), 3,15-4,20 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 10,00-11,50 (br, 1H).

[2074]

Ejemplo de referencia 429

4'-{[4-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2076]

N-(4-{[Ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-5-amina (5,55 g) y una solución de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (13,07 g) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (2,85 g) en N,N-dietilanilina (30 mL) se agitaron a 185 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla

se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 90/10 → 80/20 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo marrón (1,58 g, 15%).

[2077]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,12 (s, 6H), 0,98 (s,9H), 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,51-2,05 (m, 8H), 2,20-2,60 (m, 2H), 3,17-3,24 (m, 2H), 3,60-4,07 (m, 3H), 4,60-5,25 (m, 1H), 7,36-7,50 (m, 6H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H).

[2078]

Ejemplo de referencia 430

4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2080]

A una solución de 4'-{[4-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,58 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió solución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio-tetrahidrofurano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/50 → 25/75 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (293 mg, 23%).

[2081]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,48-1,62 (m,3H), 1,75-1,87 (m, 4H), 2,13-2,17 (m, 2H), 2,22-2,36 (m, 2H), 3,18-3,23 (m, 2H), 3,71-3,81 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,75-4,95 (br, 1H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39-7,45 (m,

1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

[2082]

Ejemplo de referencia 431

[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[2084]

A una mezcla de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (470 mg), acetato de rodio (II) (dímero) (22 mg) y cloruro de metileno (10 mL) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (137 mg) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 20/80 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (203 mg, 37%).

[2085]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,52-1,63 (m,2H), 1,74-1,88 (m, 4H), 2,20-2,32 (m, 4H), 3,18-3,23 (m, 2H), 3,41-3,51 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,75-4,95 (br, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

[2086]

Ejemplo de referencia 432

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2088]

A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (203 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió solución 1 M de bromuro de

metilmagnesio-tetrahidrofurano (1,8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/50 → 30/70 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (153 mg, 77%).

[2089]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21 (s, 6H), 1,42-1,55 (m,2H), 1,74-1,88 (m, 4H), 2,17-2,27 (m, 4H), 2,32 (br s, 1H), 3,18-3,23 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,34-3,42 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,75-4,95 (br, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

[2090]

Ejemplo de referencia 433

4'-(4-[cis-4-hidroxi-4-(prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2092]

Una mezcla de tetraalilestaño (IV) (142 mg), cloruro de gadorinio hexahidrato (19 mg), 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (466 mg), tetrahidrofurano (3 mL) y acetonitrilo (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (383 mg, 75%).

[2093]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,51-1,99 (m, 9H), 2,26 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,90-3,05 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 5,01-5,18 (m, 3H), 5,84-5,98 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38-7,44(m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,93 (s, 1H).

[2094]

Ejemplo de referencia 434

4'-({4-[trans-4-hidroxi-(4-prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2096]

Una mezcla de tetraalilestaño (IV) (142 mg), cloruro de gadorinio hexahidrato (19 mg), 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (466 mg), tetrahidrofurano (3 mL) y acetonitrilo (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (113 mg, 22%).

[2097]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,60-1,79 (m, 6H), 1,86-1,91 (m, 2H), 2,62 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,74-2,89 (m, 2H), 2,99-3,05 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 5,06-5,17 (m, 1H), 5,21-5,28 (m, 2H), 5,87-6,01 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

[2098]

Ejemplo de referencia 435

4'-({4-[cis-4-hidroxi-4-(oxiran-2-ilmetil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2100]

A una mezcla de 4'-({4-[cis-4-hidroxi-4-(prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (548 mg), hidrógeno-carbonato de sodio (136 mg) y cloruro de metileno (5 mL) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (370 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 60/40 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (490 mg, 94%).

[2101]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,55-1,79 (m, 7H), 1,82-2,03 (m, 4H), 2,49 (dd, J = 4,8, 2,7 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 4,8, 4,2 Hz, 1H), 2,92-3,05 (m, 4H), 3,16-3,22 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 5,05-5,16 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,93 (s, 1H).

[2102]

Ejemplo de referencia 436

4'-({4-[trans-4-hidroxi-4-(oxiran-2-ilmetil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2104]

A una mezcla de 4'-({4-[trans-4-hidroxi-(4-prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (162 mg), hidrógeno-carbonato de sodio (42 mg) y cloruro de metileno (3 mL) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (118 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 60/40 → 35/65 (relación

en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (136 mg, 81%).

[2105]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,65-1,76 (m, 8H), 1,95-1,99 (m, 1H), 2,08-2,12 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 14,7, 3,9 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 5,1, 2,7 Hz, 1H), 2,71-2,87 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 5,1, 3,9 Hz, 1H), 2,99-3,04 (m, 2H), 3,21-3,27 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 5,07-5,18 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,90 (s, 1H).

[2106]

Ejemplo de referencia 437

4'-({4-[(5S,8S)-3-hidroxi-1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2108]

Bajo una atmósfera de argón, una mezcla de una solución de 4'-({4-[cis-4-hidroxi-4-(oxiran-2-ilmetil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (245 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) y bromuro de magnesio (18,4 mg) se agitó a 60 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/50 → 20/80 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (238 mg, 97%).

[2109]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,50-1,86 (m, 8H), 1,96-2,18 (m, 3H), 2,99-3,05 (m, 4H), 3,88 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 4,46 (br s, 1H), 5,02-5,11 (m, 1H), 7,35-7,48 (m, 6H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,94 (s, 1H).

[2110]

Ejemplo de referencia 438

4'-({4-[(5R,8R)-3-hidroxi-1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2112]

Bajo una atmósfera de argón, una mezcla de una solución de 4'-({4-[trans-4-hidroxi-4-(oxiran-2-ilmetil)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (136 mg) en tetrahidrofurano (3 mL) y bromuro de magnesio (9,6 mg) se agitó a 60 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 0/100 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (59 mg, 43%).

[2113]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,66-1,89 (m, 8H), 2,04-2,22 (m, 3H), 2,64-2,83 (m, 2H), 2,99-3,04 (m, 2H), 3,83 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9,9, 4,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 4,54 (br s, 1H), 5,04-5,12 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,90 (s, 1H).

[2114]

Ejemplo de referencia 439

4'-({5-oxo-4-[(5R,8R)-3-oxo-1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2116]

A una solución de 4'-({4-[(5R,8R)-3-hidroxi-1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (356 mg) en acetonitrilo (10 mL) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (433 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El

extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/50 → 30/70 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (345 mg, 97%).

[2117]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,66-2,04 (m, 8H), 2,67 (s, 2H), 2,67-2,80 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 5,10-5,20 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,90 (s, 1H).

[2118]

Ejemplo de referencia 440

4'-({4-[(5R,8R)-3-hidroxi-3-metil-1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2120]

A una solución de 4'-({5-oxo-4-[(5R,8R)-3-oxo-1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (181 mg) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió solución 2 M de yoduro de metilmagnesio-éter dietílico (0,4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/50 → 30/70 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (109 mg, 58%).

[2121]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,43(s, 3H), 1,64-2,08 (m, 10H), 2,26 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,62-2,82 (m, 2H), 2,99-3,04 (m, 2H), 3,68 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 5,02-5,13 (m, 1H), 7,36

(d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

[2122]

Ejemplo de referencia 441

4'-({4-[(5R,8R)-3-etil-3-hidroxi-1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2124]

A una solución de 4'-({5-oxo-4-[(5R,8R)-3-oxo-1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (150 mg) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió solución 3 M de bromuro de etilmagnesio-éter dietílico (0,3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/50 → 30/70 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (106 mg, 66%).

[2125]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,06(t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,66-1,93 (m, 11H), 2,07-2,11 (m, 1H), 2,22 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,62-2,81 (m, 2H), 2,99-3,04 (m, 2H), 3,71 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 5,03-5,11 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

[2126]

Ejemplo de referencia 442

N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

[2128]

A una solución de 5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (12,19 g) y 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (12,49 g) en ácido acético (180 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de

sodio (25,43 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-alcohol isopropílico (3:1). El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: metanol/acetato de etilo = 0/100 → 10/90 (relación en volumen)] y se cristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (9,88 g, 42%).

[2129]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42-1,83 (m, 8H), 3,39 (br s, 1H), 3,82-3,87 (m, 4H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 12,75 (br s, 1H).

[2130]

Ejemplo de referencia 443

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2132]

Una solución de N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (9,87 g), 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (23,59 g) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (5,05 mL) en N,N-dietilanilina (50 mL) se agitó a 180 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 60/40 (relación en volumen)] y se cristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (7,91 g, 41%).

[2133]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,65-1,93 (m, 8H), 2,87-3,08 (m, 4H), 3,93-4,03 (m, 6H), 5,00-5,08 (m,

1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,45-7,48 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H).

[2134]

Ejemplo de referencia 444

4'-{[4-(4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2136]

A una solución de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (7,69 g) en tetrahidrofurano (25 mL) se añadió ácido clorhídrico 6 N (25 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en etanol (20 mL)-tetrahidrofurano (10 mL) se añadió borhidruro de sodio (631 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dividió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/30 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (4,27 g, 60%).

[2137]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,44-1,79 (m, 7H), 2,11-2,15 (m, 2H), 2,64-2,78 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 4,97-5,08 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

[2138]

Ejemplo de referencia 445

[(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[2140]

A una mezcla de 4'-{[4-(4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (2,14 g), acetato de rodio (II) (dímero) (88 mg) y tolueno (20 mL) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (571 mg) bajo una atmósfera de argón a 80 °C y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 65/35 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (695 mg, 28%).

[2141]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,46-1,83 (m, 6H), 2,21-2,25 (m, 2H), 2,60-2,74 (m, 2H), 2,99-3,06 (m, 2H), 3,46-3,56 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,99-5,10 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,76 (m, 1H).

[2142]

Ejemplo de referencia 446

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2144]

A una solución de [(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil-2-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (684 mg) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice

[eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (472 mg, 70%).

[2145]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21 (s, 6H), 1,65-1,81 (m,4H), 2,17-2,21 (m, 2H), 2,34 (br s, 1H), 2,60-2,74 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 4,99-5,10 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

[2146]

Ejemplo de referencia 447

4'-({4-[cis-4-metoxi-4-(prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2148]

A una solución de 4'-({4-[cis-4-hidroxi-4-(prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,32 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (120 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El yodometano (0,19 mL) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 60/40 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (1,29 g, 97%).

[2149]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,36-1,75 (m, 6H), 1,98-2,02 (m, 2H), 2,24 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,85-3,04 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,90-5,10 (m, 3H), 5,75-5,89 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,49 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

[2150]

Ejemplo de referencia 448

4'-({4-[cis-4-(2-hidroxipropil)-4-metoxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2152]

A una solución de sulfuro de dimetilo-borano (0,34 mL) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió gota a gota una solución de 4'-({4-[cis-4-metoxi-4-(prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,66 g) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio (2,5 mL) y luego solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (3,5 mL) se añadieron y la mezcla luego se calentó a reflujo con calentamiento durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/50 → 25/75 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (0,20 g, 12%).

[2153]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,23-2,23 (m, 10H), 2,78-3,08 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,75 (br s, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,10-4,25 (m, 1H), 5,01-5,12 (m, 1H), 7,36-7,50 (m, 6H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,93 (s, 1H).

[2154]

Ejemplo de referencia 449

4'-({4-[cis-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metoxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2156]

A una solución de 4'-({4-[cis-4-(2-hidroxipropil)-4-metoxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (200 mg) en acetonitrilo (5 mL) se añadió 1,1,1-

triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (238 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (0,56 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 60/40 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (79 mg, 39%).

[2157]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,44-1,78 (m, 8H), 2,25-2,29 (m, 2H), 2,56 (br s, 1H), 2,86-3,05 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,78 (br s, 1H), 4,02 (s, 2H), 5,00-5,10 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,93 (s, 1H).

[2158]

Ejemplo de referencia 450

4'-({4-[cis-4-(3-hidroxipropil)-4-metoxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2160]

A una solución de sulfuro de dimetilo-borano (0,34 mL) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió gota a gota una solución de 4'-({4-[cis-4-metoxi-4-(prop-2-en-1-il)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,66 g) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C,

solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio (2,5 mL) y luego solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (3,5 mL) se añadieron y la mezcla luego se calentó a reflujo con calentamiento durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/50 → 25/75 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (1,39 g, 81%).

[2161]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,33-1,43 (m, 2H), 1,53-1,82 (m, 9H), 2,03-2,08 (m, 2H), 2,85-3,04 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,63-3,69 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,96-4,57 (m, 1H), 7,35-7,49 (m, 6H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,92 (s, 1H).

[2162]

Ejemplo de referencia 451

Ácido 3-(cis-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-1-metoxiciclohexil)propanoico

[2164]

A una solución de 4'-({4-[cis-4-(3-hidroxipropil)-4-metoxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,39 g) en acetonitrilo (20 mL) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (1,64 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (3,87 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con

solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 60/40 → 10/90 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (743 mg, 52%).

[2165]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32-1,43 (m, 2H), 1,54-1,58 (m, 2H), 1,68-1,85 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,39-2,45 (m, 2H), 2,84-3,04 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,97-5,07 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,40-9,80 (br, 1H).

[2166]

Ejemplo de referencia 452

3-(cis-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-1-metoxiciclohexil)propanoato de metilo

[2168]

A una mezcla de ácido 3-(cis-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-1-metoxiciclohexil)propanoico (743 mg), carbonato de potasio (276 mg) y acetona (5 mL) se añadió yodometano (0,13 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (607 mg, 80%).

[2169]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,31-1,42 (m, 2H), 1,53-1,83 (m, 6H), 1,98-2,02 (m, 2H), 2,34-2,39 (m, 2H), 2,84-3,04 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,96-5,07 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38-7,44

(m, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

[2170]

Ejemplo de referencia 453

4'-({4-[cis-4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metoxiciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2172]

A una solución de 3-(cis-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-1-metoxiciclohexil)propanoato de metilo (601 mg) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 65/35 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (390 mg, 65%).

[2173]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,24 (s, 6H), 1,32-1,78 (m, 11H), 2,01-2,04 (m, 2H), 2,86-3,04 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,96-5,07 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,92 (s, 1H).

[2174]

Ejemplo de referencia 454

3-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)amino]ciclobutancarboxilato de etilo

[2176]

A una solución de 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (16,35 g) y 3-oxociclobutancarboxilato de etilo (12,41 g) en ácido acético (150 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (36,56 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-

carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-alcohol isopropílico (3:1). El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: metanol/acetato de etilo = 0/100 → 10/90 (relación en volumen)] y se cristalizó en éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (15,93 g, 62%).

[2177]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,98-2,46 (m, 7H), 2,67-2,79 (m, 1H), 3,82-3,94 (m, 1H), 4,04 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,44 (br s, 1H), 11,60-12,60 (br, 1H).

[2178]

Ejemplo de referencia 455

trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutancarboxilato de etilo

[2180]

Una solución de 3-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)amino]ciclobutancarboxilato de etilo (7,85 g), 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (23,15 g) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (2,62 mL) en N,N-dietilanilina (70 mL) se agitó a 180 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 85/15 → 65/35 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo amarillo pálido (1,89 g, 10%).

[2181]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,63-1,76 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,62-2,68 (m, 2H), 2,96-3,01 (m, 2H), 3,33-3,48 (m, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,76-5,92 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

[2182]

Ejemplo de referencia 456

4'-{[4-(trans-3-acetilciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[2184]

1) A una solución de trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutancarboxilato de etilo (1,89 g) en tetrahidrofurano (2,5 mL)-metanol (2,5 mL) se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (2,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido, clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (488 mg), trietilamina (506 mg) y 1-hidroxi-1H-benzotriazol (766 mg) en acetonitrilo (20 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (959 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 40/60 (relación en volumen)] para dar amorfo incoloro trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-N-metoxi-N-metilciclobutancarboxamida (1,90 g, 97%).

[2185]

2) A una solución de trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-N-metoxi-N-metilciclobutancarboxamida (1,90 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (5,3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (1,38 g, 79%).

[2186]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,63-1,76 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,59-2,67 (m, 2H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,28-3,39 (m, 2H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 5,55-5,67 (m, 1H), 7,22-7,47 (m, 5H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H).

[2187]

Ejemplo de referencia 457

3'-fluoro-4'-{[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2189]

A una mezcla de 4'-{[4-(trans-3-acetilciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (1,38 g), solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (13,85 mL) y cloroformo (20 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (7,66 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y tiosulfato de sodio se añadieron y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (3 mL)-metanol (3 mL) se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El

solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 60/40 → 35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (0,90 g, 69%).

[2190]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,63-1,75 (m, 2H), 1,78 (br s, 1H), 2,35-2,43 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,95-3,00 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,85 (br s, 1H), 5,84-5,95 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

[2191]

Ejemplo de referencia 458

[(trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo

[2193]

A una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (899 mg), acetato de rodio (II) (dímero) (42 mg) y tolueno (20 mL) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (464 µL) bajo una atmósfera de argón a 70 °C y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 55/45 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (557 mg, 53%).

[2194]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,63-1,75 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,49-2,58 (m, 2H), 2,95-3,00 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,54-4,61 (m, 1H), 5,77-5,89 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

[2195]

Ejemplo de referencia 459

3'-fluoro-4'-({4-[trans-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2197]

A una solución de [(trans-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo (557 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 65/35 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (437 mg, 80%).

[2198]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,24 (s, 6H), 1,63-1,76 (m, 2H), 2,32 (s, 1H), 2,37-2,48 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,26-3,36 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,40-4,45 (m, 1H), 5,75-5,86 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,35 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

[2199]

Ejemplo de referencia 460

cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutancarboxilato de etilo

[2201]

Una solución de 3-[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)amino]ciclobutancarboxilato de etilo (7,85 g), 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (23,15 g) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (2,62 mL) en N,N-dietilanilina (70 mL) se agitó a 180 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla

se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 85/15 → 65/35 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo amarillo pálido (3,91 g, 21%).

[2202]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,63-1,75 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,63-2,72 (m, 2H), 2,82-3,00 (m, 3H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,24-5,36 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

[2203]

Ejemplo de referencia 461

cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-N-metoxi-N-metilciclobutancarboxamida

[2205]

A una solución de cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutancarboxilato de etilo (3,91 g) en tetrahidrofurano (5,5 mL)-metanol (5,5 mL) se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (5,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido, clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,07 g), trietilamina (1,11 g) y 1-hidroxi-1H-benzotriazol (1,68 g) en acetonitrilo (40 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,11 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a

presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (3,65 g, 91%).

[2206]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,63-1,73 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,65-2,73 (m, 2H), 2,94-2,99 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,20-3,38 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 5,12-5,24 (m, 1H), 7,21-7,48 (m, 5H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

[2207]

Ejemplo de referencia 462

4'-{[4-(cis-3-acetilciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[2209]

A una solución de cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}-N-metoxi-N-metilciclobutancarboxamida (3,65 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (2,83 g, 85%).

[2210]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,62-1,73 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,57-2,67 (m, 2H), 2,89-3,01 (m, 3H), 3,33-3,44 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,36-5,47 (m, 1H), 7,22-7,48 (m, 5H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

[2211]

Ejemplo de referencia 463

3'-fluoro-4'-{[4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2213]

A una mezcla de 4'-{[4-(cis-3-acetilciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (2,83 g), solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (28,5 mL) y cloroformo (30 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (15,75 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y tiosulfato de sodio se añadieron y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (5 mL)-metanol (5 mL) se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 60/40→35/65 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (1,70 g, 63%).

[2214]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,65-1,78 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,86-3,06 (m, 6H), 4,00 (s, 2H), 4,11-4,21 (m, 1H), 5,11 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,46-5,57 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H).

[2215]

Ejemplo de referencia 464

[(cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo

[2217]

A una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,70 g), acetato de rodio (II) (dímero) (80 mg) y tolueno (40 mL) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,88 mL) bajo una atmósfera de argón a 70 °C y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 70/30 → 55/45 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (895 mg, 45%).

[2218]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,65-1,76 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,26-3,37 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,93-5,05 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

[2219]

Ejemplo de referencia 465

3'-fluoro-4'-({4-[cis-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclobutil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2221]

A una solución de [(cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]acetato de etilo (895 mg) en tetrahidrofurano (8 mL) se añadió solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 65/35 → 40/60 (relación

en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (606 mg, 70%).

[2222]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,24 (s, 6H), 1,63-1,76 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,67-2,76 (m, 2H), 2,81 (br s, 1H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,19-3,29 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,87-3,96 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 5,08-5,20 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,35 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

[2223]

Ejemplo de referencia 466

2-[(cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]propanoato de etilo

[2225]

A una mezcla de 3'-fluoro-4'-{[4-(cis-3-hidroxiciclobutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (659 mg), acetato de rodio (II) (dímero) (31 mg) y cloruro de metileno (5 mL) se añadió gota a gota 2-diazopropanoato de etilo (359 mg) bajo una atmósfera de argón a 70 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básico [eluyente: hexano/acetato de etilo = 90/10 → 70/30 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (553 mg, 69%).

[2226]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H),1,63-1,75 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,95-3,00 (m, 2H), 3,16-3,33 (m, 2H), 3,87-3,96 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 4,08 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,85-4,97 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,32-7,37(m, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H).

[2227]

Ejemplo de referencia 467

3'-fluoro-4'-({4-[cis-3-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclobutil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-

dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2229]

A una solución de 2-[(cis-3-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclobutil)oxi]propanoato de etilo (553 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 60/40 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (430 mg, 79%).

[2230]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,63-1,75 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,62-2,80 (m, 2H), 2,96-3,01 (m, 2H), 3,20-3,34 (m, 2H), 3,40-3,70 (br, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,99-4,08 (m, 1H), 5,24-5,36 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

[2231]

Ejemplo de referencia 468

4'-{[4-(5-metil-6,13-dioxadiespiro[3,2,5,2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2233]

Una mezcla de 4'-{[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (12,67 g), 1-[1-(hidroximetil)ciclobutil]etanol (4,26 g), ácido p-toluensulfónico hidratado (0,57 g) y tolueno (300 mL) se calentó a reflujo con calentamiento durante 5 h mientras se deshidrataba con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con

acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (13,64 g, 87%).

[2234]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,26-1,45 (m, 5H), 1,57-1,90 (m, 10H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,74-3,04 (m, 5H), 3,68-3,92 (m, 3H), 4,01 (s, 2H), 5,03-5,13 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,45-7,48 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,89 (s, 0,4H), 7,92 (s, 0,6H).

[2235]

Ejemplo de referencia 469

4'-[(4-{4-[1-(1-formilciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[2237]

Una mezcla de 4'-{[4-(5-metil-6,13-dioxadiespiro[3,2,5,2]tetradec-10-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (15,33 g), cianotrihidroborato de sodio (7,01 g), sulfato de magnesio anhidro (12,76 g) y tetrahidrofurano (330 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadió complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (13,4 mL) gota a gota y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 50 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en acetonitrilo (300 mL) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (1,64 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se

diluyó con solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 50/50 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (7,21 g, 47%).

[2238]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,39-2,34 (m, 14H), 2,60-2,80 (m, 1H), 2,95-3,11 (m, 3H), 3,44-3,71 (m, 1H), 3,81 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 5,03-5,10 (m, 1H), 7,35-7,49 (m, 6H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,88 (s, 0,6H), 7,91 (s, 0,4H), 9,73 (s, 0,4H), 9,91 (s, 0,6H).

[2239]

Ejemplo de referencia 470

4'-[(4-{4-[1-(1-acetilciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[2241]

A una solución de 4'-[(4-{4-[1-(1-formilciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (10,35 g) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió solución 1 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (27 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo en acetonitrilo (200 mL) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (8,48 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por

cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 60/40 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (8,32 g, 79%).

[2242]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,00-1,08 (m, 6H), 1,25-2,39 (m, 17H), 2,64-2,80 (m, 1H), 2,99-3,12 (m, 3H), 3,45-3,69 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 5,03-5,13 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,38-7,44 (s, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 0,6H), 7,91 (s, 0,4H).

[2243]

Ejemplo de referencia 471

4'-[(4-{trans-4-[1-(1-hidroxiciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[2245]

A una mezcla de 4'-[(4-{4-[1-(1-acetilciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (9,20 g), solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (77,5 mL) y cloroformo (80 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (42,8 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y 1 M tiosulfato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (15 mL)-metanol (15 mL) se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 40/60

(relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (1,45 g, 17%).

[2246]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,38-1,60 (m, 3H), 1,66-1,84 (m, 4H), 2,00-2,18 (m, 6H), 2,64-2,78 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 4H), 3,48-3,60 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 5,02-5,10 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,47-7,49 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,92 (s, 1H).

[2247]

Ejemplo de referencia 472

4'-[(4-{cis-4-[1-(1-hidroxiciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[2249]

A una mezcla de 4'-[(4-{4-[1-(1-acetilciclobutil)etoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (9,20 g), solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (77,5 mL) y cloroformo (80 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (42,8 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y 1 M tiosulfato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (15 mL)-metanol (15 mL) se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [eluyente: hexano/acetato de etilo = 80/20 → 40/60 (relación en volumen)] para dar el compuesto del título en forma de un compuesto amorfo incoloro (0,50 g, 6%).

[2250]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,42-2,05 (m, 14H), 2,85-3,11 (m, 4H), 3,56 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 3,74-3,80 (m, 2H),4,02 (s, 2H), 5,10-5,19 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,93 (s, 1H).

[2251]

Ejemplo de referencia 473

4'-({4-[4-(2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2253]

A una solución de 2-(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)-2-metilpropanoato de metilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (9 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 1,8 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,98 g, 98%).

[2254]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,33 (s, 6 H), 1,34 (s,6 H), 1,72 - 1,88 (m, 2 H), 2,67 (s, 1 H), 3,13 (dd, J = 10,2, 5,7 Hz, 2 H), 4,07(s, 2 H), 7,10 - 7,91 (m, 13 H)

[2255]

Ejemplo de referencia 474

4'-({4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2257]

A una solución de 2-(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)-2-metilpropanoato de metilo (2,0 g) en

tetrahidrofurano (16 mL) se añadió borhidruro de litio (0,49 g) y la mezcla se agitó durante 18 h. Se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,97 g, 51%).

[2258]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,35 (s, 6 H), 1,70 - 1,88 (m, J = 15,4, 7,6, 7,4, 7,4 Hz, 2 H), 2,19 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,13 (dd, J = 10,4, 5,5 Hz, 2 H), 3,62 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 7,10 - 7,92 (m, 13 H)

[2259]

Ejemplo de referencia 475

4'-({4-[4-(1,1-dimetil-2-oxoetoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2261]

A una solución de 4'-({4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,97 g) en cloruro de metileno (10 mL) se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3-(1H)-ona (2,3 g) y la mezcla se agitó durante 3 h. Acetato de etilo, agua y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,97 g, 99%).

[2262]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,50 (s, 6 H), 1,69 - 1,89 (m, J = 15,3, 7,6, 7,4, 7,4 Hz, 2 H), 3,04 - 3,21 (m, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 6,93 - 7,93 (m, 13 H), 9,84 (s, 1 H)

[2263]

Ejemplo de referencia 476

4'-({4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetilpropoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2265]

A una solución de 4'-({4-[4-(1,1-dimetil-2-oxoetoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,97 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 0,91 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,72 g, 72%).

[2266]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,29 (s, 6 H), 1,71 - 1,89 (m, 2 H), 2,61 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 3,84 - 3,94 (m, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 7,08 - 7,91 (m, 13 H)

[2267]

Ejemplo de referencia 477

4'-(1-hidroxietil)bifenil-2-carbonitrilo

[2269]

A una solución de 4'-formilbifenil-2-carbonitrilo (10,00 g) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió lentamente gota a gota una solución 1 M (50 mL) de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (60 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (10,03 g, 93%).

[2270]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,55 (d, J = 6,6, 3H), 1,88 (d, J = 3,6, 1H), 4,92-5,03 (m, 1H), 7,39-7,58 (m, 6H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H)

[2271]

Ejemplo de referencia 478

4'-(1-bromoetil)bifenil-2-carbonitrilo

[2273]

A una solución (15 mL) de 4'-(1-hidroxietil)bifenil-2-carbonitrilo (3,52 g) en tolueno se añadió tribromuro de fosfina (5,00 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución obtenida de acetato de etilo se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (3,93 g, 87%).

[2274]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,09 (d, J = 6,9, 3H), 5,26 (q, J = 6,9, 1H), 7,40-7,68 (m, 7H), 7,72-7,78 (m, 1H)

[2275]

Ejemplo de referencia 479

N-[(2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina

[2277]

A una solución de 3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina (1,6 g) en ácido acético (30 mL) se añadió (2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-4H-piran-4-ona (2,5 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (5,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El ácido acético se evaporó y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La mezcla se neutralizó con hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se

lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo y la mezcla se cristalizó en éter diisopropílico. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó por calentamiento a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,75 g, 22%).

[2278]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,16 - 1,24 (m, 6 H), 1,44 - 2,13 (m, 4 H), 2,34 (s, 3 H), 3,49 - 4,93 (m, 4 H), 9,30 - 10,92 (m, 1 H)

[2279]

Ejemplo de referencia 480

N-[(2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-1H-1,2,4-triazol-5-amina

[2281]

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-5-amina (1,6 g) en ácido acético (30 mL) se añadió (2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-4H-piran-4-ona (2,5 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de agitar, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (5,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El ácido acético se evaporó y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La mezcla se neutralizó con hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo y la mezcla se cristalizó en éter diisopropílico. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó por calentamiento a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,6 g, 49%).

[2282]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 - 1,13 (m, 7 H), 1,22 - 1,36 (m, 1 H), 1,63 - 1,93 (m, 2 H), 3,37 - 3,84 (m, 3 H), 5,87 - 8,13 (m, 2 H), 11,62 - 12,91 (m, 1 H)

[2283]

Ejemplo de referencia 481

1-bencil-4-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina

[2285]

A una solución (50 mL) de 1-bencil-4-metil-1H-pirazol-5-amina (5 g) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (3,2 g) en ácido acético se añadió cianoborhidruro de sodio (6,8 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,9 g, 38%).

[2286]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 - 1,41 (m, 2 H) 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 1,92 (s, 3 H) 2,78 - 2,93 (m, 1 H) 3,01 - 3,14 (m, 2 H) 3,76 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 2 H) 4,42 (d, J = 8,7 Hz, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 7,06 - 7,14 (m, 3 H) 7,19 - 7,33 (m, 3 H)

[2287]

Ejemplo de referencia 482

4-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina

[2289]

Una mezcla de 1-bencil-4-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina (1,9 g), hidróxido de paladio al 20% en masa soportado con carbón activado (0,6 g) y ácido fórmico (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,73 g, 40%).

[2290]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 - 1,47 (m, 2 H) 1,82 (s, 3 H) 1,85 - 1,94 (m, 2 H) 3,25 - 3,50 (m, 3 H) 3,79 - 3,90 (m, 2 H) 4,37 - 4,50 (m, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 11,17 (br. s., 1 H)

[2291]

Ejemplo de referencia 483

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-1,2-dimetilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2293]

A una solución de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,70 g) y acetato de rodio (dímero, 0,066 g) en cloruro de metileno (5 mL) se añadió gota a gota una solución de 2-diazopropanoato de etilo (1,0 g) en cloruro de metileno (2 mL) y la mezcla se agitó durante 18 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó en crudo por cromatografía en columna de gel de sílice. Esto se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 3 mL) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y luego se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,45 g, 84%).

[2294]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,01 - 1,20 (m, 12 H), 1,32 - 1,57 (m, 2 H), 1,64 - 1,91 (m, 4 H), 2,05 - 2,26 (m, 2 H), 2,32 - 2,57 (m, 3 H), 3,02 - 3,10 (m, 2 H), 3,29 - 3,52 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,71 (br. s., 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,34 - 7,77 (m, 9 H)

[2295]

Ejemplo de referencia 484

[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[2297]

A una solución de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (2,63 g) y acetato de rodio (dímero, 0,12 g) en cloruro de metileno (20 mL) se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (2,6 g) en cloruro de metileno (10 mL) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (2,17 g, 70%).

[2298]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,41 - 1,93 (m, 6 H), 2,16 - 2,56 (m, 4 H), 3,01 - 3,10 (m, 2 H), 3,39 - 3,53 (m, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,23 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,73 (br. s., 1 H), 5,97 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,31 - 7,79 (m, 9 H)

[2299]

Ejemplo de referencia 485

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2301]

A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (1,16 g) en tetrahidrofurano (8 mL)-etanol(2 mL) se añadió borhidruro de litio (0,46 g) y la mezcla se agitó durante 18 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,64 g, 60%).

[2302]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,37 - 1,54 (m, 2 H), 1,64 - 1,91 (m, 4 H), 2,00 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 2,15 - 2,55 (m, 4 H), 3,00 - 3,10 (m, 2 H), 3,33 - 3,46 (m, 1 H), 3,58 - 3,64 (m, 2 H), 3,70 - 3,77 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,53 - 4,98 (m, 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,34 - 7,77 (m, 9 H)

[2303]

Ejemplo de referencia 486

2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida

[2305]

A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (1,17 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (10 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (20 mL), clorhidrato de metoximetilamina (0,62 g), 4-dimetilaminopiridina (0,078 g), diisopropiletilamina (1,9 mL), 1-hidroxibenzotriazol (0,37 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,81 g) se añadieron y la mezcla se agitó durante 3 días. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,65 g, 54%).

[2306]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,44 - 1,90 (m, 6 H), 2,22 - 2,54 (m, 4 H), 3,01 - 3,10 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,42 - 3,58 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,01

(s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 4,59 - 5,09 (m, 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,32 - 7,79 (m, 9 H)

[2307]

Ejemplo de referencia 487

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2309]

A una solución de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,65 g) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 2,3 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (6 mL) y borhidruro de sodio (0,044 g) se añadió a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,57 g, 95%).

[2310]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,34 - 1,54 (m, 2 H), 1,64 - 1,91 (m, 4 H), 2,13 - 2,28 (m, 2 H), 2,33 - 2,55 (m, 3 H), 3,06 (dd, J = 10,4, 5,5 Hz, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 3,32 - 3,45 (m, 1 H), 3,51 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1 H), 3,87 - 4,04 (m, 3 H), 4,76 (br. s., 1 H), 5,98 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,33 - 7,77 (m, 9 H)

[2311]

Ejemplo de referencia 488

4'-({4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-hidroxietoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2313]

A una solución de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,57 g) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (solución 0,5 M de tetrahidrofurano, 4 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (10 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,04 g) y la mezcla se agitó durante 18 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,45 g, 81%).

[2314]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,17 - 0,62 (m, 4 H), 0,79 - 0,94 (m, 1 H), 1,06(t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,37 - 1,54 (m, 2 H), 1,64 - 1,90 (m, 4 H), 2,13 - 2,57 (m, 5 H), 2,99 - 3,12 (m, 3 H), 3,33 - 3,50 (m, 2 H), 3,67 (dd, J = 9,4, 3,0 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,75 (br. s., 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,33 - 7,78 (m, 9 H)

[2315]

Ejemplo de referencia 489

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2317]

A una solución de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-

il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,57 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió gota a gota isopropilbromuro de magnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 2 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (10 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,04 g) y la mezcla se agitó durante 18 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,31 g, 56%).

[2318]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,37 - 1,53 (m, 2 H), 1,65 - 1,91 (m, 5 H), 2,14 - 2,55 (m, 5 H), 3,01 - 3,11 (m, 2 H), 3,31 - 3,63 (m, 4 H), 4,01 (s, 2 H), 4,77 (br. s., 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,34 - 7,77 (m, 9 H)

[2319]

Ejemplo de referencia 490

4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2321]

A una solución de 2-[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (1,3 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 1,3 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,12 g, 94%).

[2322]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,41 - 1,56 (m, 2 H), 1,64 - 1,91 (m, 4 H), 2,12 - 2,29 (m, 5 H), 2,32 - 2,54 (m, 2 H), 2,99 - 3,11 (m, 2 H), 3,31 - 3,50 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 4,74 (br. s., 1 H), 5,97 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,33 - 7,78 (m, 9 H)

[2323]

Ejemplo de referencia 491

4'-({4-[trans-4-({2-metil-2-[(trietilsilil)oxi]ciclopropil}oxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2325]

A una solución de 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,12 g) y trietilsilil chloride (0,72 mL) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (solución 1,1 M de tetrahidrofurano, 2,9 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (5 mL) y la solución se añadió gota a gota a una solución de dietilzinc (solución 1 M en hexano, 15 mL) y cloroyodometano (1,09 mL) en cloruro de metileno (20 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,44 g, 31%).

[2326]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,59 - 0,77 (m, 8 H), 0,93 - 1,01 (m, 9 H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,39 - 1,56 (m, 2 H), 1,66 - 1,88 (m, 4 H), 2,17 - 2,53 (m, 4 H), 2,92 - 3,11 (m, 3 H), 3,49 - 3,62 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,79 (br. s., 1 H), 6,01 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,35 - 7,76 (m, 9 H)

[2327]

Ejemplo de referencia 492

4'-[(4-{trans-4-[(1-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclopropil)metoxi]ciclohexil}-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

[2329]

A una solución de 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,93 g) y diisopropiletilamina (0,77 mL) en cloruro de metileno (10 mL) se añadió gota a gota trifluorometansulfonato de ter-butildimetilsililo (1,02 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 3 h mientras se calentaba a 0 °C. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo e solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó en crudo por cromatografía en columna de gel de sílice y se disolvió en cloruro de metileno (5 mL) y la mezcla se añadió gota a gota a una solución de dietilzinc (solución 1 M en hexano, 7,5 mL) y cloroyodometano (0,55 mL) en cloruro de metileno (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,67 g, 68%).

[2330]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,13 (s, 6 H), 0,54 - 0,78 (m, 4 H), 0,85 (s, 9 H), 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,36 - 1,90 (m, 6 H), 2,14 - 2,53 (m, 4 H), 3,01 - 3,12 (m, 2 H), 3,29 - 3,64 (m, 3 H), 4,01 (s, 2 H), 4,75 (br. s., 1 H), 5,98 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,33 - 7,79 (m, 9 H)

[2331]

Ejemplo de referencia 493

4'-({5-oxo-7-propil-4-[trans-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2333]

A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,75 g) y tetrabutilamonio acetato (0,042 g) en tolueno (7 mL) se añadió gota a gota trifluorometantrimetilsililo (0,61 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (7 mL), ácido clorhídrico 1 M (7 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (7 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,05 g) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,67 g, 84%).

[2334]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,26 - 1,75 (m, 6 H), 2,03 - 2,16 (m, 2 H), 2,29 - 2,48 (m, 2 H), 2,91 - 3,04 (m, 2 H), 3,42 - 3,69 (m, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,02 - 4,17 (m, 1 H), 4,68 (br. s., 1 H), 6,33 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,34 - 7,96 (m, 9 H)

[2335]

Ejemplo de referencia 494

2-(acetiloxi)-2-metilpropanoato de trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexilo

[2337]

A una solución de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,47 g) en piridina (3 mL) se añadió 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo (0,44 mL) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,47 g, 79%).

[2338]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,47 (s, 6 H), 1,49 - 1,77 (m, 6 H), 1,93 - 2,04 (m, 5 H), 2,34 - 2,49 (m, 2 H), 2,91 - 3,03 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 4,55 - 4,90 (m, 2 H), 6,54 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,34 - 7,98 (m, 9 H)

[2339]

Ejemplo de referencia 495

4'-({4-[trans-4-(2-ciclopropil-2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2341]

A una solución de 4'-({5-oxo-4-[trans-4-(2-oxopropoxi)ciclohexil]-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,30 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (solución 0,5 M de tetrahidrofurano, 2,3 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,22 g, 68%).

[2342]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,29 - 0,51 (m, 4 H), 0,83 - 0,95 (m, 1 H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,35 - 1,54 (m, 2 H), 1,65 - 1,90 (m, 3 H), 2,10 (s, 1 H), 2,15 - 2,55 (m, 4 H), 3,01 - 3,10 (m, 2 H), 3,32 - 3,45 (m, 3 H), 4,01 (s, 2 H), 4,52 - 4,98 (m, 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,34 - 7,78 (m, 9H)

[2343]

Ejemplo de referencia 496

4'-{[7-butil-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2345]

Una solución de N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (2,2 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,30 mL) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (7,0 g) en dietilanilina (10 mL) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (3,6 g, 69%).

[2346]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,40 - 1,55 (m, 2 H), 1,59 - 1,93 (m, 8 H), 2,48 - 2,69 (m, 2 H), 3,03 - 3,14 (m, 2 H), 3,93 - 4,06 (m, 6 H), 5,13 - 5,37 (m, 1 H), 6,19 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,35 - 7,78 (m, 9 H)

[2347]

Ejemplo de referencia 497

4'-{[7-butil-4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2349]

A una solución de 4'-{[7-butil-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (3,6 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió ácido clorhídrico 3 M (40 mL) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se neutralizó con solución acuosa 8 M de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (20 mL)-tetrahidrofurano (20 mL). A ello se añadió borhidruro de sodio (0,26 g) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (2,9 g, 87%).

[2350]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,41 - 1,55 (m, 5 H), 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 1,76 - 1,90 (m, 2 H), 2,07 - 2,20 (m, 2 H), 2,34 - 2,58 (m, 2 H), 3,01 - 3,13 (m, 2 H), 3,67 - 3,85 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,49 - 5,04 (m, 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,31 - 7,80 (m, 9 H)

[2351]

Ejemplo de referencia 498

[(trans-4-{7-butil-6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[2353]

A una solución de 4'-{[7-butil-4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (2,9 g) y acetato de rodio (dímero, 0,070 g) en cloruro de metileno (15 mL) se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (3,1 mL) en cloruro de metileno (3 mL) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (2,1 g, 61%).

[2354]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,17 - 1,72 (m, 9 H), 1,78 - 1,92 (m, 2 H), 2,15 - 2,57 (m, 4 H), 3,01 - 3,12 (m, 2 H), 3,36 - 3,54 (m, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,52 - 4,98 (m, 1 H), 5,97 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,31 - 7,78 (m, 9 H)

[2355]

Ejemplo de referencia 499

4'-({7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2357]

A una solución de [(trans-4-{7-butil-6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,40 g) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 0,71 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se

concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,31 g, 83%).

[2358]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,21 (s, 6 H), 1,36 - 1,54 (m, 4 H), 1,58 - 1,72 (m, 2 H), 1,77 - 1,91 (m, 2 H), 2,13 - 2,27 (m, 2 H), 2,34 - 2,55 (m, 2 H), 3,01 - 3,12 (m, 2 H), 3,26 - 3,45 (m, 3 H), 4,01 (s, 2 H), 4,50 - 5,00 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 7,32 - 7,78 (m, 9 H)

[2359]

Ejemplo de referencia 500

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[2361]

Una solución de N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (2,2 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,30 mL) y 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (7,4 g) en dietilanilina (10 mL) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (4,0 g, 75%).

[2362]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,64 - 1,92 (m, 8 H), 2,49 - 2,70 (m, 2 H), 3,00 - 3,15 (m, 2 H), 3,90 - 4,07 (m, 6 H), 5,08 - 5,38 (m, 1 H), 6,19 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,19 - 7,79 (m, 8 H)

[2363]

Ejemplo de referencia 501

3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2365]

A una solución de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (4,0 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió ácido clorhídrico 3 M (40 mL) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se neutralizó con solución acuosa 8 M de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (20 mL)-tetrahidrofurano (20 mL) y se añadió borhidruro de sodio (0,28 g) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (3,3 g, 91%).

[2366]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,42 - 1,90 (m, 7 H), 2,08 - 2,22 (m, 2 H), 2,36 - 2,62 (m, 2 H), 3,00 - 3,14 (m, 2 H), 3,68 - 3,85 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,55 - 5,04 (m, 1 H), 5,99 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,20 - 7,83 (m, 9 H)

[2367]

Ejemplo de referencia 502

[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[2369]

A una solución de 3'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (3,3 g) y acetato de rodio (dímero, 0,075 g) en cloruro de metileno (15 mL) se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (3,1 mL) en cloruro de metileno (5 mL) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la

mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (2,1 g, 53%).

[2370]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 - 1,92 (m, 9 H), 2,17 - 2,54 (m, 4 H), 3,01 - 3,10 (m, 2 H), 3,38 - 3,54 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,53 - 4,96 (m, 1 H), 5,97 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,20 - 7,78 (m, 9 H)

[2371]

Ejemplo de referencia 503

3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2373]

A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,40 g) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 0,71 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,26 g, 88%).

[2374]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 (s, 6 H), 1,36 - 1,54 (m, 2 H), 1,62 - 1,92 (m, 4 H), 2,15 - 2,26 (m, 2 H), 2,34 - 2,54 (m, 2 H), 3,00 - 3,10 (m, 2

H), 3,27 - 3,46 (m, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,52 - 4,98 (m, 1 H), 5,98 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,19 - 7,81 (m, 8 H)

[2375]

Ejemplo de referencia 504

2-[(trans-4-{7-butil-6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida

[2377]

A una solución de [(trans-4-{7-butil-6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (1,68 g) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (15 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (30 mL), se añadieron clorhidrato de metoximetilamina (0,87 g), 4-dimetilaminopiridina (0,11 g), diisopropiletilamina (2,6 mL), 1-hidroxibenzotriazol (0,52 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,1 g) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,23 g, 71%).

[2378]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,37 - 1,92 (m, 10 H), 2,21 - 2,53 (m, 4 H), 3,02 - 3,11 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,42 - 3,58 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 4,80 (br. s., 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,33 - 7,78 (m, 9 H)

[2379]

Ejemplo de referencia 505

4'-({7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2381] A una solución de 2-[(trans-4-{7-butil-6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,30 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 0,74 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (6 mL) y se añadió borhidruro de sodio (0,020 g) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,27 g, 98%).

[2382] ^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,36 - 1,54 (m, 4 H), 1,61 - 1,93 (m, 4 H), 2,14 - 2,56 (m, 5 H), 3,00 - 3,57 (m, 5 H), 3,87 - 4,05 (m, 3 H), 4,75 (br. s., 1 H), 5,98 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,32 - 7,78 (m, 9 H)

[2383] Ejemplo de referencia 506

2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida

[2385] A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (1,68 g) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió solución acuosa 1 M de

hidróxido de sodio (15 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (30 mL), se añadieron clorhidrato de metoximetilamina (0,87 g), 4-dimetilaminopiridina (0,11 g), diisopropiletilamina (2,6 mL), 1-hidroxibenzotriazol (0,52 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,1 g) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,49 g, 83%).

[2386]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,41 - 1,92 (m, 8 H), 2,19 - 2,57 (m, 4 H), 3,01 - 3,11 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,41 - 3,58 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 4,79 (br. s., 1 H), 5,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,16 - 7,81 (m, 8 H)

[2387]

Ejemplo de referencia 507

3'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2389]

A una solución de 2-[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (0,30 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 0,73 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera

saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (6 mL) y se añadió borhidruro de sodio (0,020 g) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,28 g, 99%).

[2390]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,03 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,25 - 1,74 (m, 6 H), 2,02 - 2,46 (m, 4 H), 2,90 - 3,00 (m, 2 H), 3,17 - 3,45 (m, 3 H), 3,62 - 3,76 (m, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 4,46 - 4,85 (m, 2 H), 6,43 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,95 - 7,89 (m, 8 H), 12,44 (s, 1 H)

[2391]

Ejemplo de referencia 508

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (forma ópticamente activa, tiempo de retención: corto)

[2393]

Un racemato de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,0 g) se resolvió ópticamente por HPLC quiral para dar una forma ópticamente activa (tiempo de retención: corto) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,42 g, 79%).

[2394]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,34 - 1,54 (m, 2 H), 1,64 - 1,91 (m, 4 H), 2,13 - 2,28 (m, 2 H), 2,33 - 2,55 (m, 3 H), 3,06 (dd, J = 10,4, 5,5 Hz, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 3,32 - 3,45 (m, 1 H), 3,51 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1 H), 3,87 - 4,04 (m, 3 H), 4,76 (br. s., 1 H), 5,98 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,33 - 7,77 (m, 9 H)

HPLC (CHIRALPAK AD-H, 25% MeOH, 2,35 mL/min), 20,9 min, 98,8%ee

[2395]

Ejemplo de referencia 509

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (forma ópticamente activa, tiempo de retención: largo)

[2397]

Un racemato de 4'-({4-[trans-4-(2-hidroxipropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,0 g) se resolvió ópticamente por HPLC quiral para dar una forma ópticamente activa (tiempo de retención: largo) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,43 g, 82%).

[2398]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,34 - 1,54 (m, 2 H), 1,64 - 1,91 (m, 4 H), 2,13 - 2,28 (m, 2 H), 2,33 - 2,55 (m, 3 H), 3,06 (dd, J = 10,4, 5,5 Hz, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 3,32 - 3,45 (m, 1 H), 3,51 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1 H), 3,87 - 4,04 (m, 3 H), 4,76 (br. s., 1 H), 5,98 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,33 - 7,77 (m, 9 H)

HPLC (CHIRALPAK AD-H, 25% MeOH, 2,35 mL/min), 23,4 min, 99,3%ee

[2399]

Ejemplo de referencia 510

4'-{[4-(trans-4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2401]

A una solución de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,68 g) e imidazol (0,74 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió ter-butil(cloro)dimetilsilano (1,1 g) y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo e solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de

sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,89 g, 90%).

[2402]

^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,07 (s, 6 H), 0,89 (s, 9 H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,37 - 1,54 (m, 2 H), 1,63 - 1,84 (m, 4 H), 1,94 - 2,04 (m, 2 H), 2,36 - 2,57 (m, 2 H), 3,00 - 3,10 (m, 2 H), 3,62 - 3,76 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,63 (br. s., 1 H), 5,98 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,31 - 7,84 (m, 9 H)

[2403]

Ejemplo de referencia 511

4'-{[4-(trans-4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-3-fluoro-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2405]

A una solución de 4'-{[4-(trans-4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,76 g) en acetonitrilo (15 mL) se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]octano (1,1 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo e solución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,24 g, 13%).

[2406]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,06 (s, 6 H), 0,86 (s, 9 H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,28 - 1,97 (m, 8 H), 2,09 - 2,38 (m, 2 H), 2,86 - 3,05 (m, 2 H), 3,56 - 3,71 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,71 (br. s., 1 H), 7,34 - 8,09 (m, 9 H)

[2407]

Ejemplo de referencia 512

[(trans-4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-fluoro-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[2409]

A una solución de 4'-{[4-(trans-4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-3-fluoro-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,24 g) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 mL) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (2 mL), se añadió acetato de rodio (dímero, 0,016 g), se agregó diazoacetato de etilo (0,19 mL) gota a gota a 100 °C y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,087 g, 42%).

[2410]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,26 - 2,23 (m, 10 H), 2,90 - 3,00 (m, 2 H), 3,33 - 3,45 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,06 - 4,17 (m, 4 H), 4,75 (br. s., 1 H), 7,34 - 8,11 (m, 9 H)

[2411]

Ejemplo de referencia 513

1-bencil-N-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-1H-pirazol-5-amina

[2413]

A una solución de 1-bencil-1H-pirazol-5-amina (6,3 g) en ácido acético (70 mL) se añadió 4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexanona (10 g) y la mezcla se

agitó durante 30 min. Después de agitar, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (12,0 g) y la mezcla se agitó durante 18 h. El ácido acético se evaporó y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La mezcla se neutralizó con hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,27 g, 9%).

[2414]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,01 - 0,06 (m, 6 H), 0,83 - 0,91 (m, 9 H), 1,14 - 1,96 (m, 8 H), 2,87 - 3,11 (m, 1 H), 3,52 - 3,91 (m, 1 H), 5,05 - 5,41 (m, 4 H), 7,02 - 7,33 (m, 6 H)

[2415]

Ejemplo de referencia 514

N-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-1H-pirazol-5-amina

[2417]

A una suspensión de 1-bencil-N-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-1H-pirazol-5-amina (1,3 g) e hidróxido de paladio (10% en peso, 1,27 g) en etanol (6 mL)-ácido acético (0,6 mL) se añadió formiato de amonio (0,62 g) en pequeñas porciones a 80 °C. Tras agitar a 80 °C durante 2 h, la mezcla se dejó enfriar, acetato de etilo se añadió y el material insoluble se filtró. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,68 g, 69%).

[2418]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,00 - 0,07 (m, 6 H), 0,81 - 0,91 (m, 9 H), 1,03 - 2,01 (m, 8 H), 3,00 - 3,24 (m, 1 H), 3,53 - 3,92 (m, 1 H), 4,68 - 5,14 (m, 1 H), 5,38 (s, 1 H), 7,26 (br. s., 1 H), 11,34 (br. s., 1 H)

[2419]

Ejemplo de referencia 515

2-(5-{[7-butil-4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}piridin-2-il)benzonitrilo

[2421]

Una solución de N-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-1H-pirazol-5-amina (0,67 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,067 mL) y 2-{[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil}-3-oxoheptanoato de metilo (0,8 g) en dietilanilina (5 mL) se agitó a 180 °C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó en crudo por cromatografía en columna de gel de sílice. Esto se disolvió en tetrahidrofurano (4 mL). El fluoruro de tetrabutilamonio (2,5 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadieron y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Esto se disolvió en acetonitrilo (6 mL), se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3-(1H)-ona (1,0 g) y la mezcla se agitó durante 3 h. Acetato de etilo, agua y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (3 mL)-tetrahidrofurano (3 mL) y se añadió borhidruro de sodio (0,045 g) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,48 g, 44%).

[2422]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 - 0,89 (m, 3 H), 1,26 - 1,70 (m, 8 H), 1,85 - 1,97 (m, 2 H), 2,25 - 2,46 (m, 2 H), 2,98 - 3,10 (m, 2 H), 3,46 - 3,65 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,51 - 4,81 (m, 2 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,56 - 7,99 (m, 7 H), 8,65 (d, J = 0,9 Hz, 1 H)

[2423]

Ejemplo de referencia 516

({trans-4-[7-butil-6-{[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil}-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi)acetato de etilo

[2425]

A una solución de 2-(5-{[7-butil-4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}piridin-2-il)benzonitrilo (0,48 g) y acetato de rodio (dímero, 0,044 g) en tolueno (5 mL) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,52 mL) y la mezcla se agitó durante 5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,26 g, 47%).

[2426]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,80 - 0,87 (m, 3 H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,30 - 1,73 (m, 8 H), 2,03 - 2,17 (m, 2 H), 2,29 - 2,47 (m, 2 H), 2,99 - 3,08 (m, 2 H), 3,41 - 3,54 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 4,08 - 4,17 (m, 4 H), 4,68 (br. s., 1 H), 6,43 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,58 - 7,98 (m, 7 H), 8,65 (s, 1 H)

[2427]

Ejemplo de referencia 517

2-[5-({7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)piridin-2-il]benzonitrilo

[2429]

A una solución de ({trans-4-[7-butil-6-{[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil}-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]ciclohexil}oxi)acetato de etilo (0,26 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 1,4 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,16 g, 63%).

[2430]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,30 - 1,74 (m, 8 H), 2,04 - 2,46 (m, 4 H), 3,00 - 3,08 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 3,35 - 3,45 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,24 (s, 1 H), 4,66 (br. s., 1 H), 6,43 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,57 - 7,98 (m, 7 H), 8,65 (s, 1 H)

[2431]

Ejemplo de referencia 518

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[2433]

Una solución de N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (2,2 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,30 mL) y 2-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (6,4 g) en dietilanilina (10 mL) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (4,3 g, 82%).

[2434]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 - 1,01 (m, 3 H), 1,46 - 1,84 (m, 8 H), 2,53 - 2,63 (m, 2 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,84 - 4,02 (m, 6 H), 4,82 (br. s., 1 H), 6,24 (s, 1 H), 7,18 - 8,01 (m, 8 H)

[2435]

Ejemplo de referencia 519

2'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2437]

A una solución de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (4,3 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió ácido clorhídrico 3 M (40 mL) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se neutralizó con solución acuosa 8 M de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (15 mL)-tetrahidrofurano (15 mL). A ello se añadió borhidruro de sodio (0,25 g) a 0 °C. Después de agitar durante 2 h, se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (3,0 g, 91%).

[2438]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,25 - 1,98 (m, 8 H), 2,29 - 2,46 (m, 2 H), 2,89 - 3,07 (m, 2 H), 3,48 - 3,65 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,50 - 4,84 (m, 2 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,18 - 8,01 (m, 8 H)

[2439]

Ejemplo de referencia 520

[(trans-4-{6-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[2441]

A una solución de 2'-fluoro-4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,48 g) y acetato de rodio (dímero, 0,044 g) en tolueno (5 mL) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,52 mL) a 100 °C y la mezcla se agitó durante 5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,33 g, 58%).

[2442]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,30 - 1,73 (m, 6 H), 2,03 - 2,46 (m, 4 H), 2,94 - 3,02 (m, 2 H), 3,40 - 3,56 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,07 - 4,17 (m, 4 H), 4,66 (br. s., 1 H), 6,43 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,17 - 7,99 (m, 9 H)

[2443]

Ejemplo de referencia 521

2'-fluoro-4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2445]

A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,33 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 1,74 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera

saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,23 g, 72%).

[2446]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,26 - 1,75 (m, 6 H), 2,03 - 2,45 (m, 4 H), 2,94 - 3,02 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 4,68 (br. s., 1 H), 6,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,17 - 7,99 (m, 8 H)

[2447]

Ejemplo de referencia 522

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo

[2449]

Una solución de N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (0,59 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,080 mL) y 2-[(2'-ciano-2-metilbifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,5 g) en dietilanilina (3 mL) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,0 g, 74%).

[2450]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 - 1,83 (m, 8 H), 2,08 (s, 3 H), 2,54 - 2,65 (m, 2 H), 2,92 - 3,05 (m, 2 H), 3,84 - 3,97 (m, 6 H), 4,81 (br. s., 1 H), 6,23 (s, 1 H), 7,05 - 7,98 (m, 8 H)

[2451]

Ejemplo de referencia 523

4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo

[2453]

A una solución de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió ácido clorhídrico 3 M (10 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se neutralizó con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (5 mL)-tetrahidrofurano (5 mL). Borhidruro de sodio (0,074 g) se añadió a 0 °C. Después de agitar durante 2 h, se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,88 g, 94%).

[2454]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,26 - 1,69 (m, 6 H), 1,86 - 1,98 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 2,28 - 2,46 (m, 2 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,51 - 3,58 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,55 - 4,81 (m, 2 H), 6,41 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,03 - 8,02 (m, 8 H)

[2455]

Ejemplo de referencia 524

4'-{1-[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil}bifenil-2-carbonitrilo

[2457]

Una solución de N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (0,59 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,080 mL) y 2-[1-(2'-cianobifenil-4-il)etil]-3-oxohexanoato de etilo (0,5 g) en dietilanilina (3 mL) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,0 g, 74%).

[2458]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,30 - 1,82 (m, 12 H), 2,38 - 2,48 (m, 2 H), 2,88 - 3,11 (m, 2 H), 3,83 - 3,98 (m, 4 H), 4,47 - 4,99 (m, 2 H), 6,19 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,40 - 7,98 (m, 9 H)

[2459]

Ejemplo de referencia 525

4'-{1-[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil}bifenil-2-carbonitrilo

[2461]

A una solución de 4'-{1-[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil}bifenil-2-carbonitrilo (0,37 g) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió ácido clorhídrico 3 M (4 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se neutralizó con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (3 mL)-tetrahidrofurano (3 mL). A ello se añadió borhidruro de sodio (0,026 g) a 0 °C. Después de agitar durante 2 h, se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,33 g, 99%).

[2462]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,23 - 1,96 (m, 11 H), 2,18 - 2,44 (m, 2 H), 2,85 - 3,11 (m, 2 H), 3,46 - 3,63 (m, 1 H), 4,46 - 4,77 (m, 3 H), 6,37 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,38 - 8,01 (m, 9 H)

[2463]

Ejemplo de referencia 526

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-nitrobifenil-2-carbonitrilo

[2465]

Una solución de N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (0,45 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,060 mL) y 2-[(2'-ciano-2-nitrobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,6 g) en dietilanilina (2 mL) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,96 g, 87%).

[2466]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,48 - 1,85 (m, 8 H), 2,53 - 2,66 (m, 2 H), 2,97 - 3,08 (m, 2 H), 3,84 - 3,98 (m, 4 H), 4,10 (s, 2 H), 4,79 (br. s., 1 H), 6,25 (s, 1 H), 7,41 - 8,14 (m, 8 H)

[2467]

Ejemplo de referencia 527

4'-{[7-butil-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[2469]

Una solución de N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (2,2 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,30 mL) y 2-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (6,4 g) en dietilanilina (10 mL) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en

forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (4,7 g, 87%).

[2470]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,73 - 0,93 (m, 3 H), 1,28 - 1,85 (m, 10 H), 2,52 - 2,66 (m, 2 H), 2,93 - 3,06 (m, 2 H), 3,84 - 4,01 (m, 6 H), 4,81 (br. s., 1 H), 6,24 (s, 1 H), 7,19 - 8,00 (m, 8 H)

[2471]

Ejemplo de referencia 528

4'-{[7-butil-4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[2473]

A una solución de 4'-{[7-butil-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (4,7 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió ácido clorhídrico 3 M (40 mL) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se neutralizó con solución acuosa 8 M de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (20 mL)-tetrahidrofurano (20 mL). A ello se añadió borhidruro de sodio (0,26 g) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (3,3 g, 98%).

[2474]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,79 - 0,88 (m, 3 H), 1,27 - 1,98 (m, 10 H), 2,27 - 2,46 (m, 2 H), 2,94 - 3,05 (m, 2 H), 3,49 - 3,65 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,55 - 4,80 (m, 2 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,18 - 8,01 (m, 8 H)

[2475]

Ejemplo de referencia 529

[(trans-4-{7-butil-6-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[2477]

A una solución de 4'-{[7-butil-4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (1,0 g) y acetato de rodio (dímero, 0,044 g) en tolueno (10 mL) se añadió gota a gota diazoacetato de etilo (0,83 mL) a 100 °C y la mezcla se agitó durante 5 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,47 g, 42%).

[2478]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,17 - 1,24 (m, 3 H), 1,28 -2,47 (m, 12 H), 2,94 - 3,05 (m, 2 H), 3,39 - 3,58 (m, 1 H), 3,94 - 4,16 (m, 4 H), 4,67 (br. s., 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,16 - 8,00 (m, 7 H)

[2479]

Ejemplo de referencia 530

4'-({7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[2481]

A una solución de [(trans-4-{7-butil-6-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxopirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,47 g) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 1,8 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se

concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,32 g, 66%).

[2482]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,27 - 1,80 (m, 8 H), 2,02 - 2,46 (m, 4 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 4,68 (br. s., 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,99 (m, 8 H)

[2483]

Ejemplo de referencia 531

1-bencil-N-[4-(1-metiletoxi)fenil]-1H-pirazol-5-amina

[2485]

Una suspensión de 1-bencil-1H-pirazol-5-amina (1,7 g), ácido 4-isopropilfenilbórico (2,0 g), acetato de cobre (1,8 g), piridina (4,0 mL) y tamices moleculares 4A (4 g) en tetrahidrofurano (50 mL) se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,80 g, 26%).

[2486]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 6 H), 4,42 (spt, J = 6,1 Hz, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 5,90 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,73 - 6,86 (m, 4 H), 7,05 - 7,41 (m, 6 H), 7,75 (s, 1 H)

[2487]

Ejemplo de referencia 532

N-[4-(1-metiletoxi)fenil]-1H-pirazol-5-amina

[2489]

A una suspensión de 1-bencil-N-[4-(1-metiletoxi)fenil]-1H-pirazol-5-amina (0,80 g) e hidróxido de paladio (10% en peso, 0,80 g) en etanol (4,5 mL)-acético (0,5 mL) se añadió formiato de amonio (0,49 g) a 80 °C. Tras agitar a 80 °C durante 2 h, la mezcla se dejó enfriar, acetato de etilo se añadió y el material insoluble se filtró. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió al

filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,37 g, 66%).

[2490]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 4,41 (spt, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,70 - 6,81 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 11,83 (br. s., 1 H)

[2491]

Ejemplo de referencia 533

4'-({4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2493]

N-[4-(1-Metiletoxi)fenil]-1H-pirazol-5-amina (0,37 g) y una solución de 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,051 mL) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,2 g) en dietilanilina (5 mL) se agitaron a 180 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,76 g, 89%).

[2494]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,55 - 1,72 (m, 2 H), 2,99 - 3,10 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,69 (spt, J = 6,1 Hz, 1 H), 5,45 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,01 - 7,98 (m, 13 H)

[2495]

Ejemplo de referencia 534

2'-ciano-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

[2497]

Una suspensión de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (4,9 g), ácido (2-cianofenil)borónico (5,9 g), $Pd(dppf)_2Cl_2$

(0,49 g) y solución acuosa 2 M de carbonato de cesio (20 mL) en tetrahidrofurano (60 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 70 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,9 g, 35%).

[2498]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,82 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,18 - 8,04 (m, 7 H)

[2499]

Ejemplo de referencia 535

2-[(2'-ciano-3-metoxibifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo

[2501]

A una solución de 2'-ciano-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo (1,86 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió borhidruro de litio (0,67 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (30 mL), se añadió tribromuro de fósforo (0,33 mL) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Esto se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), la mezcla se añadió gota a gota a una solución de 3-oxohexanoato de etilo (1,7 g) e hidruro de sodio al 60% (0,28 g) en tetrahidrofurano (15 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y

salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,8 g, 89%).

[2502]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,79 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,39 - 1,52 (m, 2 H), 2,37 - 2,47 (m, 2 H), 2,97 - 3,15 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,97 - 4,10 (m, 3 H), 6,96 - 8,04 (m, 7 H)

[2503]

Ejemplo de referencia 536

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-metoxibifenil-2-carbonitrilo

[2505]

Una solución de N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (0,53 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,071 mL) y 2-[(2'-ciano-3-metoxibifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,81 g) en dietilanilina (3 mL) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (1,1 g, 83%).

[2506]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,46 - 1,86 (m, 8 H), 2,55 - 2,68 (m, 2 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H), 3,84 - 3,98 (m, 9 H), 4,80 (br. s., 1 H), 6,24 (s, 1 H), 6,96 - 8,00 (m, 8 H)

[2507]

Ejemplo de referencia 537

4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-metoxibifenil-2-carbonitrilo

[2509]

A una solución de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-metoxibifenil-2-carbonitrilo (1,1 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió ácido clorhídrico 3 M (10 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se neutralizó con solución acuosa 8 M de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (10 mL)-tetrahidrofurano (10 mL). A ello se añadió borhidruro de sodio (0,075 g) a 0 °C. Después de agitar durante 2 h, se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,93 g, 95%).

[2510]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,27 - 1,68 (m, 6 H), 1,87 - 1,97 (m, 2 H), 2,25 - 2,47 (m, 2 H), 2,85 - 2,97 (m, 2 H), 3,48 - 3,63 (m, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 4,49 - 4,84 (m, 2 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,89 - 8,07 (m, 8 H)

[2511]

Ejemplo de referencia 538

[(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-metoxibifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[2513]

A una solución de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-metoxibifenil-2-carbonitrilo (0,93 g) y se añadió acetato de rodio (dímero, 0,020 g) en cloruro de metileno (10 mL) gota a gota diazoacetato de etilo (0,86 mL) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de

etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,52 g, 47%).

[2514]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,17 - 1,25 (m, 3 H), 1,29 -1,73 (m, 6 H), 2,04 - 2,16 (m, 2 H), 2,30 - 2,46 (m, 2 H), 2,86 - 2,95 (m, 2 H), 3,40 - 3,54 (m, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 4,07 - 4,18 (m, 4 H), 4,64 (br. s., 1 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,93 - 8,07 (m, 8 H)

[2515]

Ejemplo de referencia 539

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)-3'-metoxibifenil-2-carbonitrilo

[2517]

A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-ciano-3-metoxibifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,51 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 3,5 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,44 g, 87%).

[2518]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,22 - 1,77 (m, 6 H), 2,02 - 2,16 (m, 2 H), 2,30 - 2,46 (m, 2 H), 2,83 - 2,97 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 3,34 - 3,45 (m, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 4,24 (s, 1 H),

4,66 (br. s., 1 H), 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,99 - 7,97 (m, 8 H)

[2519]

Ejemplo de referencia 540

2'-ciano-2-metoxibifenil-4-carboxilato de etilo

[2521]

Una suspensión de 3-metoxi-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}benzoato de etilo (7,0 g), ácido (2-cianofenil)borónico (5,9 g), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,50 g) y solución acuosa 2 M de carbonato de cesio (20 mL) en tetrahidrofurano (60 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 70 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,28 g, 5%).

[2522]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,40 - 7,97 (m, 7 H)

[2523]

Ejemplo de referencia 541

2-[(2'-ciano-2-metoxibifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo

[2525]

A una solución de 2'-ciano-2-metoxibifenil-4-carboxilato de etilo (0,28 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió borhidruro de litio (0,22 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (5 mL), se añadió tribromuro de fósforo (0,050 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato

de magnesio anhidro y se concentró. Esto se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL), la mezcla se añadió gota a gota a una solución de 3-oxohexanoato de etilo (0,25 g) y hidruro de sodio al 60% (0,047 g) en tetrahidrofurano (2 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,26 g, 85%).

[2526]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,79 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,38 - 1,53 (m, 2 H), 2,38 - 2,62 (m, 2 H), 3,01 - 3,19 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,98 - 4,19 (m, 3 H), 6,85 - 7,88 (m, 7 H)

[2527]

Ejemplo de referencia 542

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-metoxibifenil-2-carbonitrilo

[2529]

Una solución de N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (0,30 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,017 mL) y 2-[(2'-ciano-2-metoxibifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,26 g) en dietilanilina (2 mL) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,25 g, 70%).

[2530]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 - 0,99 (m, 3 H), 1,48 - 1,83 (m, 8 H), 2,53 - 2,67 (m, 2 H), 2,95 - 3,05 (m, 2 H), 3,73

(s, 3 H), 3,85 - 4,00 (m, 6 H), 4,80 (br. s., 1 H), 6,24 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,84 - 7,90 (m, 8 H)

[2531]

Ejemplo de referencia 543

[(trans-4-{6-[(2'-ciano-2-metoxibifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[2533]

A una solución de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-metoxibifenil-2-carbonitrilo (0,25 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió ácido clorhídrico 3 M (3 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se neutralizó con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (3 mL)-tetrahidrofurano (3 mL). A ello se añadió borhidruro de sodio (0,019 g) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (2 mL), se añadieron acetato de rodio (dímero, 0,020 g) y luego diazoacetato de etilo (0,86 mL) gota a gota y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,13 g, 53%).

[2534]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,18 - 1,25 (m, 3 H), 1,29 -1,80 (m, 6 H), 2,03 - 2,45 (m, 4 H), 2,93 - 3,04 (m, 2 H), 3,40 - 3,55 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H),

3,97 (s, 2 H), 4,08 - 4,19 (m, 5 H), 4,63 (br. s., 1 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,81 - 7,91 (m, 8 H)

[2535]

Ejemplo de referencia 544

4'-({4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)-2'-metoxibifenil-2-carbonitrilo

[2537]

A una solución de [(trans-4-{6-[(2'-ciano-2-metoxibifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,13 g) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 0,88 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,085 g, 68%).

[2538]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,27 - 1,77 (m, 6 H), 2,03 - 2,15 (m, 2 H), 2,31 - 2,47 (m, 2 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,22 (br. s., 1 H), 4,65 (br. s., 1 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,80 - 7,93 (m, 8 H)

[2539]

Ejemplo de referencia 545

1-bencil-N-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1H-pirazol-5-amina

[2541]

Una suspensión de 1-bencil-1H-pirazol-5-amina (5,0 g), ácido (4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)borónico (15 g), acetato de cobre (11 g), piridina (12 mL) y tamices moleculares 4 A (10 g) en tetrahidrofurano (150 mL) se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de

etilo, el material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (4,9 g, 45%).

[2542]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,14 (s, 6 H), 0,93 (s, 9 H), 5,23 (s, 2 H), 5,91 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,62 - 6,84 (m, 4 H), 7,04 - 7,41 (m, 6 H), 7,76 (s, 1 H)

[2543]

Ejemplo de referencia 546

N-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1H-pirazol-5-amina

[2545]

A una suspensión de 1-bencil-N-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1H-pirazol-5-amina (4,9 g) e hidróxido de paladio (10% en peso, 5,0 g) en etanol (22,5 mL)-acético (2,5 mL) se añadió formiato de amonio (2,4 g) a 80 °C. Tras agitar a 80 °C durante 3 h, la mezcla se dejó enfriar, acetato de etilo se añadió y el material insoluble se filtró. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (2,8 g, 74%).

[2546]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,14 (s, 6 H), 0,94 (s, 9 H), 5,74 (s, 1 H), 6,67 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 11,83 (s, 1 H)

[2547]

Ejemplo de referencia 547

4'-{[4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2549]

Una solución de N-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-1H-pirazol-5-amina (2,8 g),

1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,30 mL) y 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (7,0 g) en dietilanilina (15 mL) se agitó a 180 °C durante 8 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron tetrahidrofurano (5 mL) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (3,5 g, 79%).

[2550]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,54 - 1,71 (m, 2 H), 2,99 - 3,09 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,43 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,86 - 7,96 (m, 13 H), 9,82 (s, 1 H)

[2551]

Ejemplo de referencia 548

(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)acetato de etilo

[2553]

A una solución de 4'-{[4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,92 g) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadieron bromoacetato de etilo (0,66 mL) y carbonato de cesio (1,3 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,82 g, 75%).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,56 - 1,70 (m, 2 H), 2,99 - 3,10 (m, 2

H), 4,02 (s, 2 H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 5,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,05 - 7,97 (m, 13 H)

[2554]

Ejemplo de referencia 549

4'-({4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2556]

A una solución de (4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)acetato de etilo (0,30 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 2,2 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,25 g, 85%).

[2557]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,23 (s, 6 H), 1,53 - 1,72 (m, 2 H), 3,00 - 3,09 (m, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,44 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,05 - 7,97 (m, 13 H)

[2558]

Ejemplo de referencia 550

4'-{[4-(4-{[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]oxi}fenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2560]

A una solución de 4'-{[4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,92 g) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadieron trans-2,3-epoxibutano (1,8 mL) y luego carbonato de cesio (2,0 g) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar, a la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y luego

solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,57 g, 54%).

[2561]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,56 - 1,72 (m, 2 H), 3,00 - 3,09 (m, 2 H), 3,73 - 3,86 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,28 - 4,42 (m, 1 H), 4,82 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 5,46 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,05 - 7,97 (m, 13 H)

[2562]

Ejemplo de referencia 551

2-(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)-N-metoxi-N-metilacetamida

[2564]

A una solución de (4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)acetato de etilo (0,51 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (5 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (30 mL), se añadieron clorhidrato de metoximetilamina (0,27 g), 4-dimetilaminopiridina (0,034 g), diisopropiletilamina (0,81 mL), 1-hidroxibenzotriazol (0,16 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,36 g) y la mezcla se agitó durante 15 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para

dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,44 g, 84%).

[2565]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,55 - 1,70 (m, 2 H), 3,00 -3,09 (m, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 5,43 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 6,97 - 8,07 (m, 13 H)

[2566]

Ejemplo de referencia 552

4'-({4-[4-(2-hidroxipropoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo

[2568]

A una solución de 2-(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)-N-metoxi-N-metilacetamida (0,44 g) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 1,6 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (4 mL) y borhidruro de sodio (0,030 g) se añadió a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadieron acetato de etilo y luego solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,30 g, 73%).

[2569]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,56 - 1,71 (m, 2 H), 2,99 - 3,10 (m, 2 H), 3,82 - 4,04 (m, 5 H), 4,90 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 5,44 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,04 - 7,97 (m, 13 H)

[2570]

Ejemplo de referencia 553

2-[5-(hidroximetil)tiofen-2-il]benzonitrilo

[2572]

Una mezcla de 5-bromotiofen-2-carboxialdehído (5,00 g), ácido 2-cianofenilbórico (3,95 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), aducto de diclorometano (0,22 g), bromuro de tetrabutilamonio (0,26 g), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (20 mL) y tolueno (200 mL) se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución obtenida de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido, metanol (20 mL) e hidrofurano (20 mL) se añadió gradualmente borhidruro de sodio (0,50 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se vertió en a solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,60 g, 46%).

[2573]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,89 (t, J = 6,0, 1H), 4,88 (d, J = 6,0, 2H), 7,04-7,07(m, 1H), 7,33-7,43 (m, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 1H)

[2574]

Ejemplo de referencia 554

2-[5-(bromometil)tiofen-2-il]benzonitrilo

[2576]

A una solución (50 mL) de 2-[5-(hidroximetil)tiofen-2-il]benzonitrilo (2,60 g) en tolueno se añadió tribromuro de fosfina (2,60 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución obtenida de acetato de etilo se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,20 g, 95%).

[2577]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,75 (s, 2H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 1H)

[2578]

Ejemplo de referencia 555

2-{[5-(2-cianofenil)tiofen-2-il]metil}-3-oxohexanoato de etilo

[2580]

A una mezcla de hidruro de sodio al 60% en aceite (0,71 g) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió gota a gota una mezcla de 3-oxohexanoato de etilo (3,65 g) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió 2-[5-(bromometil)tiofen-2-il]benzonitrilo (3,20 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,30 g, 81%).

[2581]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,89 (t, J = 6,6, 3H), 1,26 (t, J = 7,2, 3H), 1,54-1,70(m, 2H), 2,38-2,70 (m, 2H), 3,31-3,48 (m, 2H), 3,85 (t, J = 7,5, 1H), 4,14-4,28(m, 2H), 6,85 (d, J = 3,6, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,43 (d, J = 3,6, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,68-7,74 (m, 1H)

[2582]

Ejemplo de referencia 556

2-(5-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}tiofen-2-il)benzonitrilo

[2584]

Una mezcla de N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,10 g), 2-{[5-(2-cianofenil)tiofen-2-il]metil}-3-oxohexanoato de etilo (3,30 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,15 mL) y N,N-dietilanilina (20 mL) se agitó a 180 °C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar y se vertió en ácido clorhídrico 1 M (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (0,85 g, 34%).

[2585]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11 (t, J = 7,2, 3H), 1,70-2,00 (m, 8H), 2,88-3,14 (m, 4H), 3,94-4,10 (m, 4H), 4,13 (s, 2H), 5,06-5,22 (m, 1H), 6,95 (d, J = 3,6, 1H),7,28-7,38 (m, 1H), 7,46 (d, J = 3,6, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,95 (s, 1H)

[2586]

Ejemplo de referencia 557

2-{[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil}-3-oxohexanoato de etilo

[2588]

A una mezcla de hidruro de sodio al 60% en aceite (1,64 g) y tetrahidrofurano (30 mL) se añadió gota a gota una mezcla de 3-oxohexanoato de etilo (8,10 g) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, 2-[5-(clorometil)piridin-2-il]benzonitrilo (2,25 g) y yoduro de tetrabutilamonio (1,25 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,20 g, 62%).

[2589]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,87 (t, J = 7,2, 3H), 1,23 (t, J = 7,2, 3H), 1,52-1,70(m, 2H), 2,36-2,68 (m, 2H), 3,15-3,30 (m, 2H), 3,81 (t, J = 7,5, 1H), 4,10-4,24 (m, 2H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,62-7,72 (m, 3H), 7,76-7,86 (m, 2H), 8,57-8,64 (m, 1H)

[2590]

Ejemplo de referencia 558

1-bencil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina

[2592]

A una solución de 1-bencil-1H-pirazol-5-amina (2,09 g) en ácido acético (20 mL) se añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (1,25 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de agitar, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (3,90 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. El ácido acético se evaporó a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La mezcla se neutralizó con hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (3,00 g, 97%).

[2593]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34-1,40 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 2H), 3,34-3,46 (m, 2H), 3,78-3,92 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 5,52 (d, J = 2,1, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,25-7,36 (m, 4H)

[2594]

Ejemplo de referencia 559

N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina

[2596]

Una mezcla de 1-bencil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina (3,00 g), paladio-carbon (10% en peso, 2,33 g) y etanol (100 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50 °C y 5 atm durante 9 h. El material insoluble se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,70 g, 87%).

[2597]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42-1,56 (m, 2H), 2,01-2,10 (m, 2H), 3,42-3,64 (m, 4H), 3,74-4,03 (m, 2H), 6,64 (d, J = 2,4, 1H), 7,34 (d, J = 2,4, 1H), 9,10 (br. s, 1H)

[2598]

Ejemplo de referencia 560

4'-{[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2600]

Una mezcla de N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina (1,00 g), 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (4,20 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,9 mL) y N,N-dietilanilina (10 mL) se agitó a 180 °C durante la noche, se dejó enfriar y se vertió en ácido clorhídrico 1 M (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,39 g, 88%).

[2601]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 6,9, 3H), 1,63-1,82 (m, 4H), 2,52-2,68 (m,2H), 3,04-3,12 (m, 2H), 3,48-3,62 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,08-4,16 (m, 2H), 5,33 (br. s, 1H), 6,13 (d, J = 2,1, 1H), 7,35-7,52 (m, 6H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,71-7,76 (m, 2H)

[2602]

Ejemplo de referencia 561

2-{[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil}-3-oxoheptanoato de metilo

[2604]

A una mezcla de hidruro de sodio al 60% en aceite (3,27 g) y tetrahidrofurano (50 mL) se añadió gota a gota una mezcla de 3-oxoheptanoato de metilo (16,18 g) en tetrahidrofurano (50 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadieron 2-[5-(clorometil)piridin-2-il]benzonitrilo (4,45 g) y yoduro de tetrabutilamonio (2,27 g) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (70 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,88 g, 12%).

[2605]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,87 (t, J = 7,2, 3H), 1,18-1,32 (m, 2H), 1,48-1,62 (m, 2H), 2,34-2,68 (m, 2H), 3,15-3,30 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,84 (t, J = 7,5, 1H), 7,44-7,53 (m, 1H), 7,62-7,72 (m, 3H), 7,76-7,86 (m, 2H), 8,57-8,63 (m, 1H)

[2606]

Ejemplo de referencia 562

4'-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo

[2608]

Una mezcla de alcohol 4-bromo-3-metilbencílico (15,16 g), ácido 2-cianofenilbórico (14,80 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), aducto de diclorometano (3,08 g), bromuro de tetrabutilamonio (1,22 g), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (75 mL) y tolueno (300 mL) se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 30 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución obtenida de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (4,12 g, 24%).

[2609]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,20 (s, 3H), 4,73 (d, J = 5,1, 2H), 7,15-7,50 (m, 5H), 7,57-7,67 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 1H)

[2610]

Ejemplo de referencia 563

2-[(2'-ciano-2-metilbifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo

[2612]

A una solución (15 mL) de 4'-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo (4,12 g) en tolueno se añadió tribromuro de fosfina (6,00 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución obtenida de acetato de etilo se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (5,08 g, 96%). A una mezcla de hidruro de sodio al 60% en aceite (1,10 g) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió gota a gota una mezcla de 3-oxohexanoato de etilo (5,62 g) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió 4'-(bromometil)-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo (5,08 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,53 g, 70%).

[2613]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,86 (t, J = 7,5, 3H), 1,23 (t, J = 7,2, 3H), 1,50-1,66 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,30-2,64 (m, 2H), 3,10-3,26 (m, 2H), 3,82 (t, J = 7,5, 1H), 4,16 (q, J = 7,2, 2H), 7,04-7,16 (m, 3H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,68-7,76 (m, 1H)

[2614]

Ejemplo de referencia 564

4'-formil-2'-nitrobifenil-2-carbonitrilo

[2616]

Una mezcla de 4-bromo-3-nitrobenzaldehído (10,0 g), ácido 2-cianofenilbórico (8,25 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), aducto de

diclorometano (3,45 g), bromuro de tetrabutilamonio (1,36 g), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (40 mL) y tolueno (400 mL) se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución obtenida de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (5,15 g, 40%).

[2617]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34-7,42 (m, 1H), 7,54-7,85 (m, 4H), 8,21-8,26 (m, 1H), 8,64 (d, J =1,5, 1H), 10,16 (s, 1H)

[2618]

Ejemplo de referencia 565

4'-(hidroximetil)-2'-nitrobifenil-2-carbonitrilo

[2620]

A una mezcla de 4'-formil-2'-nitrobifenil-2-carbonitrilo (5,15 g), metanol (30 mL) e hidrofurano (30 mL) se añadió gradualmente borhidruro de sodio (0,40 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (3,62 g, 70%).

[2621]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,87 (s, 2H), 7,32-7,83 (m, 6H), 8,12-8,20 (m, 1H)

[2622]

Ejemplo de referencia 566

2-[(2'-ciano-2-nitrobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo

[2624]

A una solución (15 mL) de 4'-(hidroximetil)-2'-nitrobifenil-2-carbonitrilo (3,62 g) en tolueno se añadió tribromuro de fosfina (4,63 g) a temperatura ambiente y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución obtenida de acetato de etilo se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4'-(bromometil)-2'-nitrobifenil-2-carbonitrilo en forma de un aceite de color amarillo pálido.

A una mezcla de hidruro de sodio al 60% en aceite (0,85 g) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió gota a gota una mezcla de 3-oxohexanoato de etilo (4,50 g) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió el 4'-(bromometil)-2'-nitrobifenil-2-carbonitrilo antes mencionado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (4,60 g, 82%).

[2625]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,89 (t, J = 7,5, 3H), 1,25 (t, J = 7,2, 3H), 1,52-1,70 (m, 2H), 2,36-2,68 (m, 2H), 3,22-3,40 (m, 2H), 3,85 (t, J = 6,9, 1H), 4,19 (q, J = 7,2, 2H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,46-7,68 (m, 3H), 7,72-7,80 (m, 1H), 7,94-8,02 (m, 1H)

[2626]

Ejemplo de referencia 567

4'-{[4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2628]

Una mezcla de 4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (6,00 g), ácido 4-isopropoxifenilbórico (5,85

g), acetato de cobre (II) (5,90 g), piridina (18 mL), trietilamina (9 mL), tamices moleculares 4 A (18,0 g) y tetrahidrofurano (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Acetato de etilo (100 mL) se añadió a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el material insoluble se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4'-({4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo en forma de un sólido incoloro (6,53 g, 80%). Una mezcla de 4'-({4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (6,53 g) y solución al 25% de ácido bromhídrico-ácido acético (10 mL) se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución obtenida de acetato de etilo se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,38 g, 73%).

[2629]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (t, J = 7,2, 3H), 1,73-1,88 (m, 2H), 3,08-3,18 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 6,69-6,77 (m, 2H), 7,08-7,16 (m, 2H), 7,37-7,52 (m, 5H), 7,57-7,66 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,93 (s, 1H)

[2630]

Ejemplo de referencia 568

2-(4-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}fenoxi)-2-metilpropanoato de metilo

[2632]

Una mezcla de 4'-{[4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (3,70 g), 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (7,30 g), carbonato de cesio (13,07 g) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se agitó a 80 °C durante la

noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (40 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,50 g, cuantitativo).

[2633]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11 (t, J = 7,5, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,73-1,88 (m, 2H), 3,08-3,18 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,89-6,97 (m, 2H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,38-7,50 (m, 6H), 7,58-7,65 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,86 (s, 1H)

[2634]

Ejemplo de referencia 569

4'-{[7-butil-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[2636]

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoato de metilo (6,55 g), N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (2,00 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,5 mL) y N,N-dietilanilina (20 mL) se agitó a 180 °C durante la noche, se dejó enfriar y se vertió en ácido clorhídrico 1 M (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (2,88 g, 60%).

[2637]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (t, J = 7,2, 3H), 1,40-2,00 (m, 10H), 2,88-3,14 (m, 4H), 3,94-4,10 (m, 6H), 5,06-5,22 (m, 1H), 7,20-7,52 (m, 5H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,95 (s, 1H)

[2638]

Ejemplo de referencia 570

4'-{[7-butil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[2640]

Una mezcla de 4'-{[7-butil-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (2,88 g), ácido clorhídrico 3 N (20 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (60 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,61 g, 99%).

[2641]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96 (t, J = 7,2, 3H), 1,40-1,74 (m, 4H), 2,00-2,16 (m, 2H), 2,50-2,62 (m, 4H), 3,00-3,20 (m, 4H), 4,03 (s, 2H), 5,46-5,62 (m, 1H), 7,22-7,50 (m, 5H), 7,59-7,68 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)

[2642]

Ejemplo de referencia 571

4'-{[7-butil-4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[2644]

A una mezcla de 4'-{[7-butil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (2,61 g), tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL) se añadió borhidruro de sodio (0,15 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el

compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,14 g, 82%).

[2645]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (t, J = 7,2, 3H), 1,40-1,84 (m, 8H), 2,06-2,20 (m, 2H), 2,64-2,84 (m, 2H), 3,00-3,14 (m, 2H), 3,74-3,88 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 4,96-5,14 (m, 1H), 7,20-7,48 (m, 5H), 7,59-7,68 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)

[2646]

Ejemplo de referencia 572

[(trans-4-{7-butil-6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[2648]

A una mezcla de 4'-{[7-butil-4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (2,14 g), acetato de rodio (I) (0,57 g) y tolueno (30 mL) se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (2,30 g) en tolueno (10 mL) a 70 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,24 g, 49%).

[2649]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (t, J = 7,5, 3H), 1,30 (t, J = 7,2, 3H), 1,40-1,90 (m, 8H), 2,14-2,38 (m, 2H), 2,60-2,78 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 2H), 3,44-3,60 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,22 (q, J = 7,2, 2H), 4,96-5,14 (m, 1H), 7,21-7,50 (m, 5H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)

[2650]

Ejemplo de referencia 573

4'-({7-butil-4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo

[2652]

[(trans-4-{7-butil-6-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-5-oxo[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (1,24 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 6,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,76 g, 63%).

[2653]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (t, J = 7,2, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,36-1,86 (m, 8H), 2,14-2,24 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,38-3,51 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 5,00-5,14 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,32-7,49 (m, 3H), 7,59-7,67 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)

[2654]

Ejemplo de referencia 574

1-bencil-N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina

[2656]

A una solución de 1-bencil-1H-pirazol-5-amina (43,3 g) en ácido acético (500 mL) se añadió 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (47 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. El triacetoxiborhidruro de sodio (64 g) se añadió en pequeñas porciones a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 h. El ácido acético se evaporó y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La mezcla se neutralizó con hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo y la mezcla se cristalizó usando éter diisopropílico. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (61 g, 78%).

[2657]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 - 1,87 (m, 8 H), 3,00 - 3,16 (m, 1 H), 3,84 (s, 4 H), 5,14 (s, 2 H), 5,26 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,40 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,02 - 7,33 (m, 6 H)

[2658]

Ejemplo de referencia 575

N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina

[2660]

A una suspensión de 1-bencil-N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina (38 g) e hidróxido de paladio (10% en peso, 11,4 g) en etanol (200 mL)-ácido acético (40 mL) se añadió formiato de amonio (32 g) en pequeñas porciones a 80 °C. Tras agitar a 80 °C durante 4 h, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, acetato de etilo se añadió y el material insoluble se filtró. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado se añadió al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se cristalizó usando acetato de etilo y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (22 g, 81%).

[2661]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 - 1,92 (m, 8 H), 3,11 - 3,29 (m, 1 H), 3,84 (s, 4 H), 4,68 - 5,08 (m, 1 H), 5,40 (br. s., 1 H), 7,30 (br. s., 1 H), 11,39 (br. s., 1 H)

[2662]

Ejemplo de referencia 576

2-[1-(2'-cianobifenil-4-il)etil]-3-oxohexanoato de etilo

[2664]

A una mezcla de hidruro de sodio al 60% en aceite (0,82 g) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió gota a gota una mezcla de 3-oxohexanoato de etilo (4,35 g) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió 4'-(1-bromoetil)bifenil-2-carbonitrilo (3,93 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 M (30 mL) y la

mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,70 g, 94%).

[2665]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,64-1,75 (m, 11H), 2,04-2,70 (m, 2H), 3,58-4,30 (m, 4H), 7,28-7,52 (m, 6H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 1H)

[2666]

Ejemplo de referencia 577

4'-{1-[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil}bifenil-2-carbonitrilo

[2668]

Una mezcla de 2-[1-(2'-cianobifenil-4-il)etil]-3-oxohexanoato de etilo (4,80 g), N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1,50 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,2 mL) y N,N-dietilanilina (20 mL) se agitó a 180 °C durante la noche, se dejó enfriar y se vertió en ácido clorhídrico 1 M (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (1,50 g, 43%).

[2669]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,01 (t, J = 7,5, 3H), 1,40-1,94 (m, 11H), 2,84-3,10 (m, 4H), 3,92-4,06 (m, 4H), 4,52-4,66 (m, 1H), 5,02-5,16 (m, 1H), 7,37-7,54 (m, 6H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,71-7,77 (m, 1H), 7,93 (s, 1H)

[2670]

Ejemplo de referencia 578

4'-{1-[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil}bifenil-2-carbonitrilo

[2672]

Una mezcla de 4'-{1-[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil}bifenil-2-carbonitrilo (1,50 g), ácido clorhídrico 3 N (30 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se agitó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (90 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,38 g, cuantitativo).

[2673]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03 (t, J = 7,2, 3H), 1,62-2,12 (m, 7H), 2,42-2,62 (m, 4H), 2,90-3,20 (m, 4H), 4,52-4,64 (m, 1H), 5,42-5,60 (m, 1H), 7,38-7,57 (m, 6H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,88 (s, 1H)

[2674]

Ejemplo de referencia 579

4'-{1-[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil}bifenil-2-carbonitrilo

[2676]

A una mezcla de 4'-{1-[5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil}bifenil-2-carbonitrilo (1,38 g), tetrahidrofurano (15 mL) y metanol (10 mL) se añadió borhidruro de sodio (0,50 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,24 g, 89%).

[2677]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,01 (t, J = 7,2, 3H), 1,40-2,16 (m, 12H), 2,62-3,10 (m, 4H), 3,72-3,88 (m, 1H), 4,52-4,66 (m,

1H), 4,94-5,10 (m, 1H), 7,38-7,54 (m, 6H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,72-7,76 (m, 1H), 7,89 (s, 1H)

[2678]

Ejemplo de referencia 580

[(trans-4-{6-[1-(2'-cianobifenil-4-il)etil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[2680]

A una mezcla de 4'-{1-[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]etil}bifenil-2-carbonitrilo (1,24 g), acetato de rodio (I) (0,34 g) y tolueno (20 mL) se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (1,38 g) en tolueno (10 mL) a 70 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,70 g, 48%).

[2681]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,01 (t, J = 7,5, 3H), 1,28 (t, J = 7,2, 3H), 1,40-2,16 (m, 11H), 2,56-2,78 (m, 2H), 2,88-3,06 (m, 2H), 3,40-3,56 (m, 1H), 4,08-4,28 (m, 4H), 4,50-4,64 (m, 1H), 4,96-5,06 (m, 1H), 7,18-7,30 (m, 1H), 7,38-7,54 (m, 5H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,88 (s, 1H)

[2682]

Ejemplo de referencia 581

4'-(1-{4-[trans-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}etil)bifenil-2-carbonitrilo

[2684]

[(trans-4-{6-[1-(2'-cianobifenil-4-il)etil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo (0,70 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 3,6 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se añadió ácido

clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,39 g, 57%).

[2685]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,01 (t, J = 7,5, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,24-1,86 (m, 10H), 2,10-2,24 (m, 2H), 2,58-2,76 (m, 2H), 2,88-3,10 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,36-3,51 (m, 1H), 4,52-4,66 (m, 1H), 4,94-5,10 (m, 1H), 7,38-7,54 (m, 6H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,71-7,77 (m, 1H), 7,88 (s, 1H)

[2686]

Ejemplo de referencia 582

4'-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo

[2688]

Una mezcla de 4-bromo-3-metilbencilalcohol (15,16 g), ácido 2-cianofenilbórico (14,80 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), aducto de diclorometano (3,08 g), bromuro de tetrabutilamonio (1,22 g), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (75 mL) y tolueno (300 mL) se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 30 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución obtenida de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (4,12 g, 24%).

[2689]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,20 (s, 3H), 4,73 (d, J = 5,1, 2H), 7,15-7,50 (m, 5H), 7,57-7,67 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 1H)

[2690]

Ejemplo de referencia 583

4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo

[2692]

Una mezcla de 2-[(2'-ciano-2-metilbifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (3,00 g), N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina (1,00 g), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,3 mL) y N,N-dietilanilina (10 mL) se agitó a 180 °C durante la noche, se dejó enfriar y se vertió en ácido clorhídrico 1 M (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (1,20 g, 53%).

[2693]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (t, J = 7,2, 3H), 1,56-1,95 (m, 8H), 2,14 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,88-3,08 (m, 4H), 3,90-4,06 (m, 6H), 4,98-5,12 (m, 1H), 7,06-7,19 (m, 3H), 7,30-7,46 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H)

[2694]

Ejemplo de referencia 584

2'-metil-4'-{[2-metil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo

[2696]

Una mezcla de 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo (1,20 g), ácido clorhídrico 3 N (15 mL) y tetrahidrofurano (15 mL) se agitó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (45 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (1,10 g, cuantitativo).

[2697]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (t, J = 7,2, 3H), 1,50-2,20 (m, 7H), 2,42 (s, 3H), 2,50-2,62 (m, 4H), 2,92-3,22 (m, 4H), 3,96

(s, 2H), 5,44-5,60 (m, 1H), 7,08-7,19 (m, 3H), 7,30-7,48 (m, 2H), 7,56-7,65 (m, 1H), 7,68-7,76 (m, 1H)

[2698]

Ejemplo de referencia 585

4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo

[2700]

A una mezcla de 2'-metil-4'-{[2-metil-5-oxo-4-(4-oxociclohexil)-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,10 g), tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL) se añadió borhidruro de sodio (0,05 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,01 g, 91%).

[2701]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05 (t, J = 7,5, 3H), 1,42-2,20 (m, 12H), 2,44 (s, 3H), 2,67-3,04 (m, 4H), 3,74-3,90 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 4,92-5,08 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 3H), 7,30-7,46 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H)

[2702]

Ejemplo de referencia 586

[(trans-4-{6-[(2'-ciano-2-metilbifenil-4-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}ciclohexil)oxi]acetato de etilo

[2704]

A una mezcla de 4'-{[4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-2'-metilbifenil-2-carbonitrilo (1,01 g), acetato de rodio (I) (0,30 g) y tolueno (20 mL) se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (1,20 g) en tolueno (10 mL) a 70 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió

en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,71 g, 60%).

[2705]

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (t, J = 7,2, 3H), 1,30 (t, J = 7,2, 3H), 1,42-2,30 (m, 11H), 2,43 (s, 3H), 2,64-3,06 (m, 4H), 3,46-3,60 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 4,08-4,30 (m, 4H), 4,92-5,08 (m, 1H), 7,08-7,20 (m, 3H), 7,31-7,46 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H)

[2706]

Ejemplo de referencia 587

N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-5-amina

[2708]

Una solución de 1H-pirazol-3-amina (10,0 g) y 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (20,7 g) en metanol (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de agitar, una solución de tetrahidroborato de sodio (3,6 g) en hidróxido de sodio 1 M (30 mL) se añadió gota a gota a 0 °C. Después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 4 h, ácido clorhídrico 1 M (100 mL) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó por calentamiento a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (17,2 g, 64%).

[2709]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 - 1,92 (m, 8 H), 3,11 - 3,29 (m, 1 H), 3,84 (s, 4 H), 4,68 - 5,08 (m, 1 H), 5,40 (br. s., 1 H), 7,30 (br. s., 1 H), 11,39 (br. s., 1 H)

[1402]

Ejemplo de referencia 588

2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo

[1403]

A una mezcla de 3'-fluoro-4'-metilbifenil-2-carbonitrilo (110 g), N-bromosuccinimida (97,3 g) y benzotrifluoruro (1,0

L) se añadió azobisisobutironitrilo (1,71 g) y la mezcla se calentó hasta una temperatura interna de 78 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 40 °C y el material insoluble se eliminó para dar una solución de 4'-(bromometil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo en benzotrifluoruro.

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 25 g) en tetrahidrofurano (750 mL) se añadió gota a gota una solución de 3-oxohexanoato de etilo (164 g) en tetrahidrofurano (250 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y una solución de 4'-(bromometil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo en benzotrifluoruro antes mencionada se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se añadió a ácido clorhídrico 1 M (1,0 L) y la mezcla obtenida se concentró a presión reducida. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo y el extracto obtenido se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (145 g, 76%).

[0852]

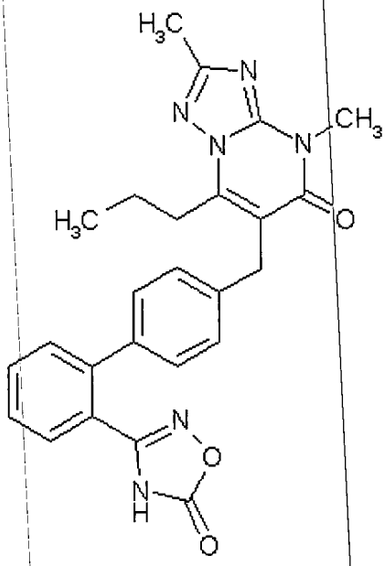
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,80 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,40 - 1,54 (m, 2 H), 2,44 - 2,61 (m, 2 H), 3,05 - 3,22 (m, 2 H), 3,98 - 4,13 (m, 3 H), 7,32 - 7,48 (m, 3 H), 7,53 - 7,65 (m, 2 H), 7,75 - 7,83 (m, 1 H), 7,96 (d, J = 7,5 Hz, 1 H)

[2710]

Ejemplo 1

2,4-dimetil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2711]



[2712]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,77 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,84 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(2,4-dimetil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,67 g)y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,33 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,28 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,41 g, 53%).

[2713]

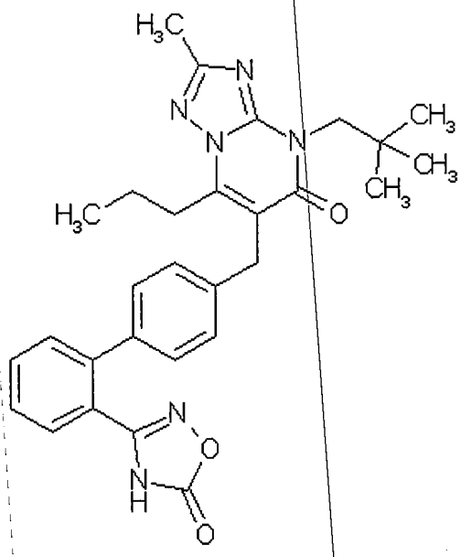
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3, 3H), 1,60 (d, J = 7,7, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,85-3,04 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,44-7,63 (m, 4H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,3, 1H), 7,84-7,95 (m, 1H)

[2714]

Ejemplo 2

4-(2,2-dimetilpropil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2715]



[2716]

Una mezcla de 4'-[(2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,8 g), 1-yodo-2,2-dimetilpropano (0,79 mL), carbonato de cesio (1,3 g) y N,N-dimetilacetamida (10 mL) se agitó a 130 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 mL) y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,38 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,88 g) y dimetilsulfóxido (10 mL), que se había agitando previamente a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h y se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,16 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,14 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla

de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 20%).

[2717]

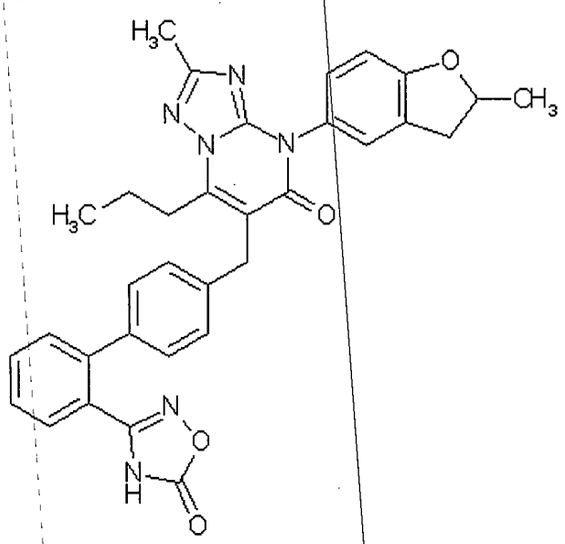
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88-0,98 (m, 12H), 1,44-1,66 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,83-2,97 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 17,2, 7,8, 2H), 7,60-7,75 (m, 2H), 12,37 (s, 1H)

[2718]

Ejemplo 3

2-metil-4-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2719]



[2720]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,34 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,54 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[2-metil-4-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,17 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se

evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,062 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,052 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,094 g, 50%).

[2721]

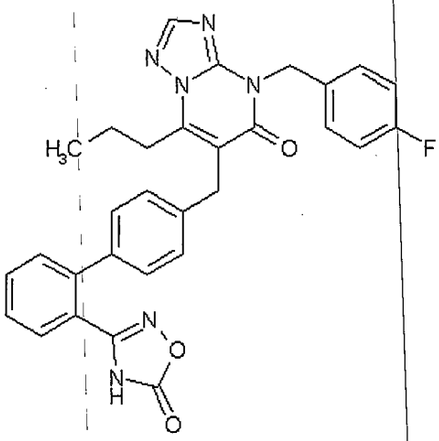
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,42 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,50 - 1,72 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,76 - 2,99 (m, 3 H), 3,35 - 3,45 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,90 - 5,14 (m, 1 H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 3 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,42 - 7,58 (m, 2 H), 7,60 - 7,75 (m, 2 H), 12,40 (s, 1 H)

[2722]

Ejemplo 4

4-(4-fluorobencilo)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2723]



[2724]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(4-fluorobencilo)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-

a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,58 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,24 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,2 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 36%).

[2725]

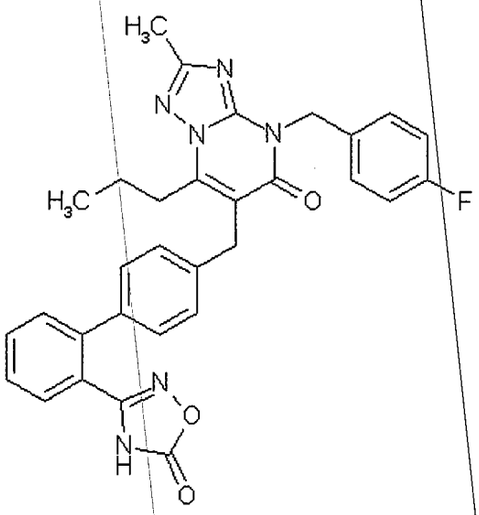
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4, 3H), 1,43-1,70 (m, 2H), 2,85-3,05 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,07-7,26 (m, 4H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,39-7,61 (m, 4H), 7,62-7,73 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 12,40 (s, 1H)

[2726]

Ejemplo 5

4-(4-fluorobencilo)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2727]



[2728]

J60

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[2-metil-4-(4-fluorobencilo)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,56 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,22 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,19 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,26 g, 41%).

[2729]

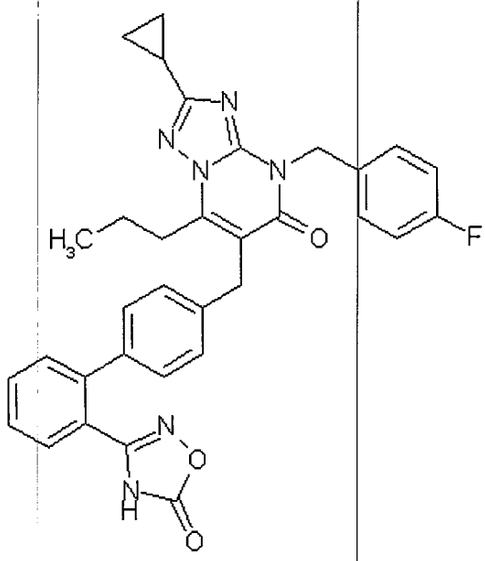
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4, 3H), 1,47-1,64 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,84-3,02 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,11-7,26 (m, 4H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 15,7, 7,8, 2H), 7,61-7,75 (m, 2H), 12,39 (s, 1H)

[2730]

Ejemplo 6

2-ciclopropil-4-(4-fluorobencilo)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2731]



[2732]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,89 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[2-ciclopropil-4-(4-fluorobencilo)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,44 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,17 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,14 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 58%).

[2733]

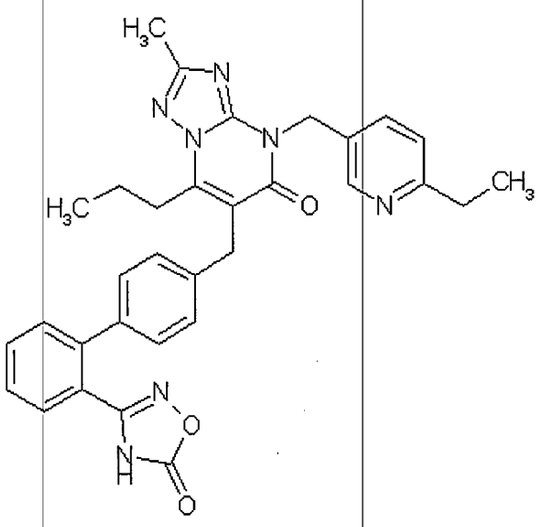
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84-0,96 (m, 5H), 0,96-1,08 (m, 2H), 1,43-1,67 (m, 2H), 2,01-2,14 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,11-7,25 (m, 4H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,47-7,59 (m, 2H), 7,61-7,75 (m, 2H), 12,39 (s, 1H)

[2734]

Ejemplo 7

4-[(6-etilpiridin-3-il)metil]-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2735]



[2736]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,9 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[(6-etilpiridin-3-il)metil]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,43 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,17 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,14 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,22 g, 46%).

[2737]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3, 3H), 1,17 (t, J = 7,2, 3H), 1,48-1,62 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,70 (q, J =

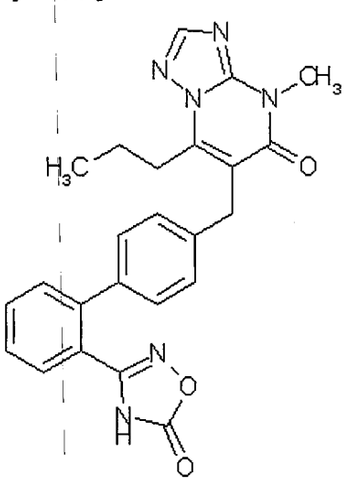
7,5, 2H), 2,84-2,95 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,18-7,25 (m, 3H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,47-7,59 (m, 2H), 7,62-7,73 (m, 3H), 8,54 (d, J = 2,1, 1H), 12,39 (br. s., 1H)

[2738]

Ejemplo 8

4-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2739]



[2740]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,49 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,4 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(4-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,52 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,28 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,24 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,24 g, 38%).

[2741]

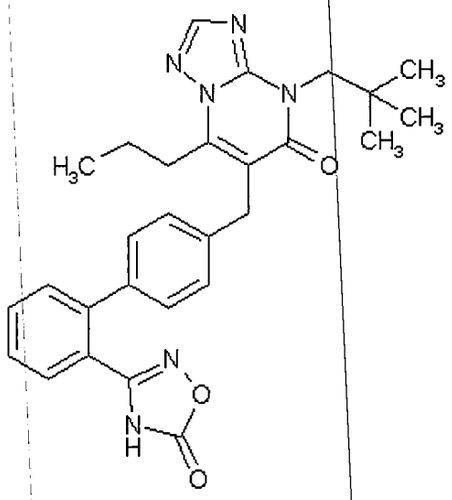
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88-0,96 (m, 3H), 1,48-1,63 (m, 2H), 2,89-3,00 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,47-7,58 (m, 2H), 7,62-7,74 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 12,39 (s, 1H)

[2742]

Ejemplo 9

4-(2,2-dimetilpropil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2743]



[2744]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,95 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,53 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,4 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,18 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,15 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,18 g, 40%).

[2745]

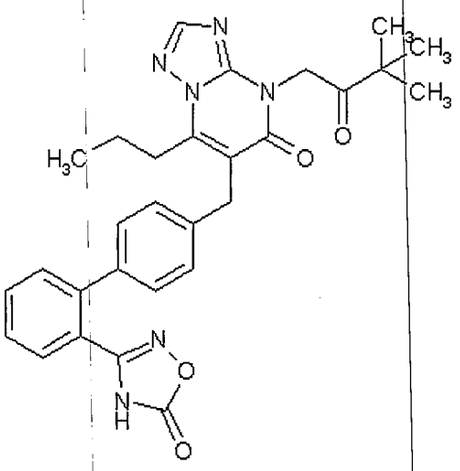
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 - 1,01 (m, 12 H) 1,46 - 1,63 (m, 2 H) 2,90 - 3,02 (m, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,01 - 4,08 (m, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,52 (dd, J = 17,4, 7,6 Hz, 2 H) 7,59 - 7,70 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 12,38 (br. s., 1 H)

[2746]

Ejemplo 10

4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2747]



[2748]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,9 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,4 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,17 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,14 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y

luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,17 g, 37%).

[2749]

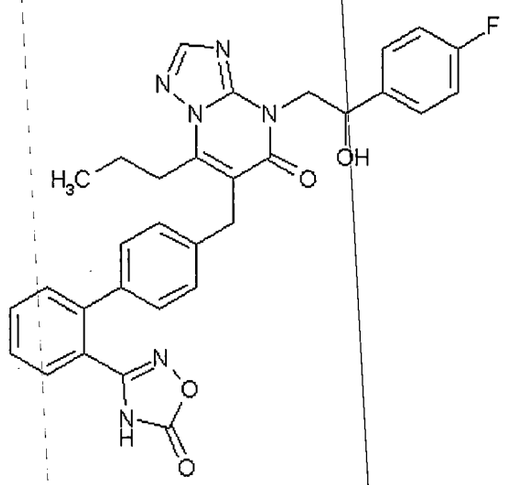
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,23 (s, 9 H) 1,48 - 1,68 (m, 2 H) 2,95 - 3,05 (m, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 7,19 - 7,27 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 12,38 (br. s., 1 H)

[2750]

Ejemplo 11

4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2751]



[2752]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,94 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,51 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(4-fluorofenil)etil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,56 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El

solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,18 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,15 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). El fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 2,7 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N y la capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,31 g, 61%).

[2753]

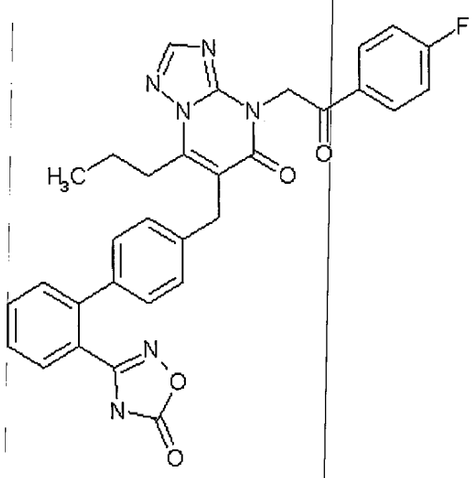
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 (t, J = 7,3, 3H), 1,46-1,62 (m, 2H), 2,89-3,00 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,15 (dd, J = 13,0, 4,9, 1H), 4,37 (dd, J = 13,0, 8,7, 1H), 5,11-5,21 (m, 1H), 5,66 (d, J = 4,5, 1H), 7,09-7,28 (m, 6H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,46-7,58 (m, 2H), 7,62-7,72 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 12,40 (s, 1H)

[2754]

Ejemplo 12

4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2755]



[2756]

Una mezcla de 4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,31 g), reactivo de Dess-Martin (0,35 g) y acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,2 g, 65%).

[2757]

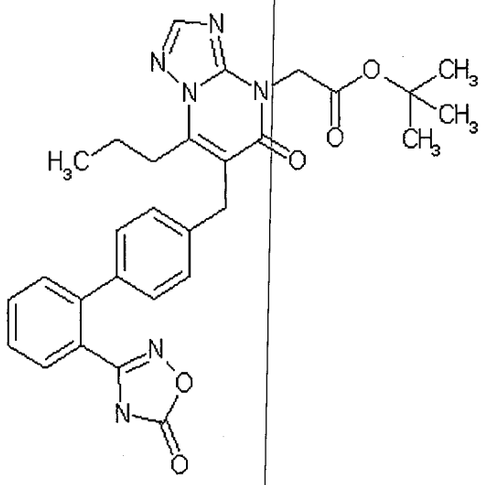
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,3, 3H), 1,54-1,67 (m, 2H), 2,97-3,08 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,40-7,59 (m, 4H), 7,62-7,72 (m, 2H), 8,16-8,25 (m, 3H), 12,39 (s, 1H)

[2758]

Ejemplo 13

[5-oxo-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]acetato de ter-butilo

[2759]



[2760]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,7 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,7 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió {6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}acetato de ter-butilo (0,8 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,32 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,27 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,73 g, 82%).

[2761]

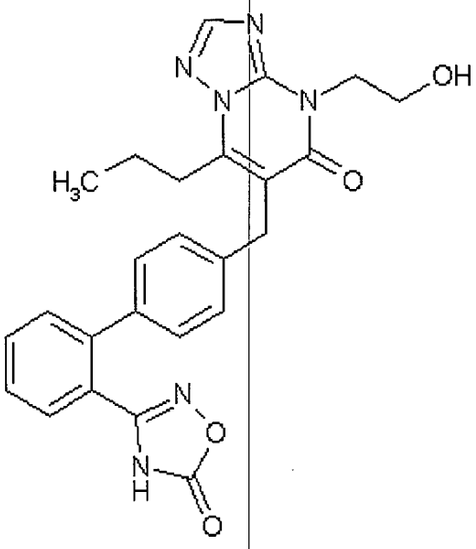
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,49-1,61 (m, 2H), 2,94-3,05 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,47-7,59 (m, 2H), 7,62-7,72 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 12,38 (s, 1H)

[2762]

Ejemplo 14

4-(2-hidroxietil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2763]



[2764]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,6 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,6 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,82 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,3 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,15 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). El fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 2,7 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se

extrajo con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N y la capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,31 g, 61%).

[2765]

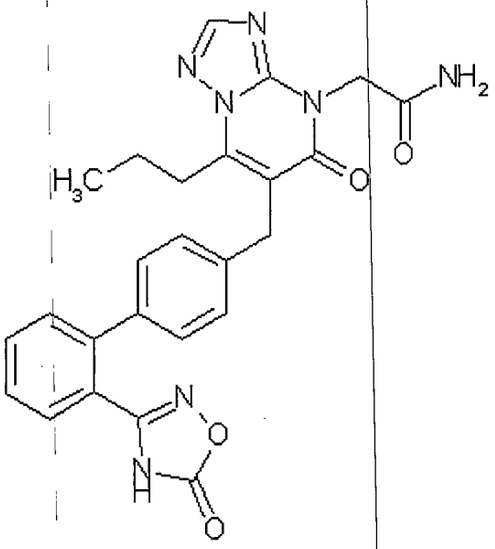
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3, 3H), 1,45-1,65 (m, 2H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,66-3,76 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,18-4,26 (m, 2H), 4,86 (t, J = 6,0, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,47-7,58 (m, 2H), 7,61-7,72 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 12,39 (br. s., 1H)

[2766]

Ejemplo 15

2-[5-oxo-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]acetamida

[2767]



[2768]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,1 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 2-{6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-5-oxo-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il}acetamida (0,48 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El

solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,24 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,2 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,25 g, 42%).

[2769]

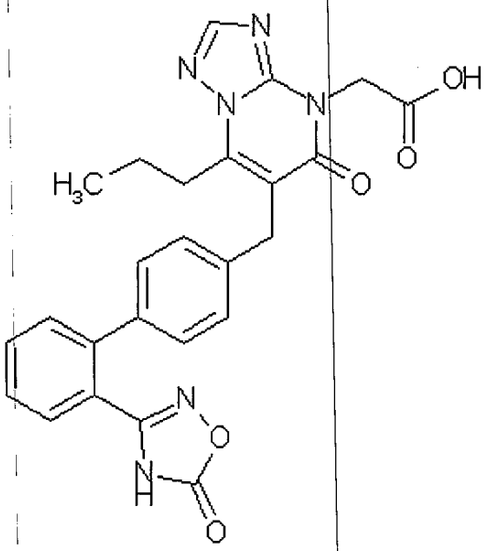
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3, 3H), 1,47-1,65 (m, 2H), 2,91-3,03 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,20-7,36 (m, 5H), 7,48-7,59 (m, 2H), 7,61-7,76 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 12,39 (br. s., 1H)

[2770]

Ejemplo 16

Ácido [5-oxo-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]acético

[2771]



[2772]

Una mezcla de [5-oxo-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il]acetato de ter-butilo (0,58 g) y ácido trifluoroacético (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se

diluyó con tolueno (10 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,19 g, 36%).

[2773]

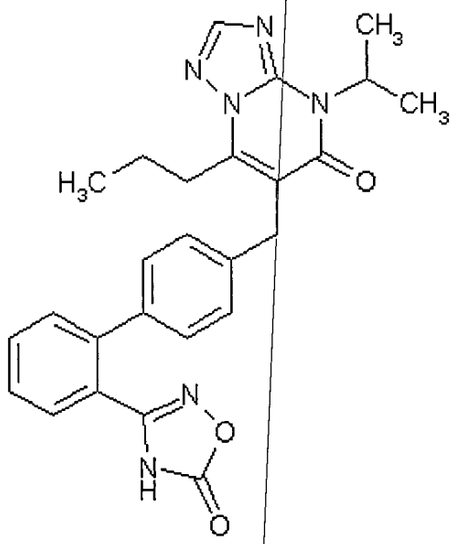
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3, 3H), 1,46-1,67 (m, 2H), 2,91-3,06 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,47-7,58 (m, 2H), 7,62-7,73 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 12,15-13,63 (m, 2H)

[2774]

Ejemplo 17

4-(1-metiletil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2775]



[2776]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(1-metiletil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,48 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,22 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,19 mL) se añadieron y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,19 g, 35%).

[2777]

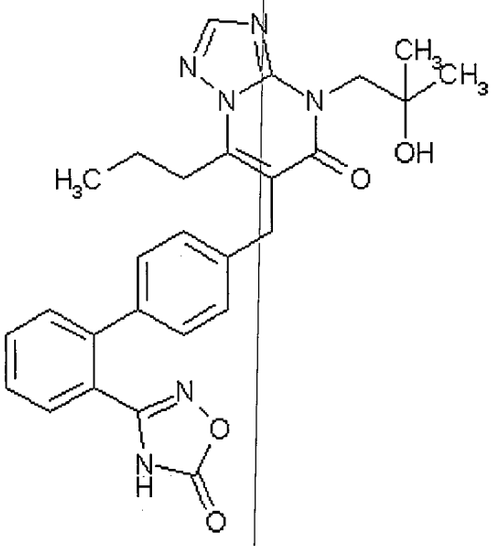
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3, 3H), 1,47-1,61 (m, 8H), 2,88-2,97 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 5,22-5,35 (m, 1H), 7,19-7,27 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,61-7,72 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 12,38 (s, 1H)

[2778]

Ejemplo 18

4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2779]



[2780]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,8 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,9 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,76 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,33 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,28 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,2 g, 24%).

[2781]

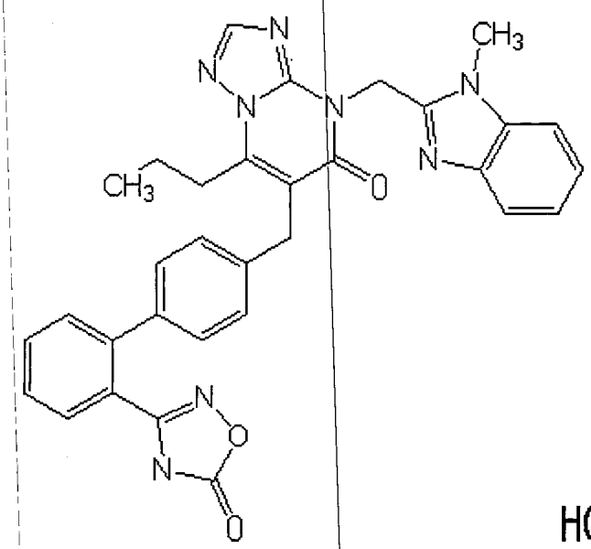
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3, 3H), 1,13 (s, 6H), 1,50-1,66 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,47-7,59 (m, 2H), 7,61-7,72 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 12,38 (s, 1H)

[2782]

Ejemplo 19

Clorhidrato de 4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2783]



HCl

[2784]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,7 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,8 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[(1-

metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,84 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,32 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,27 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se disolvió en acetato de etilo (10 mL), ácido clorhídrico (solución 4 N de acetato de etilo, 0,051 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,13 g, 39%).

[2785]

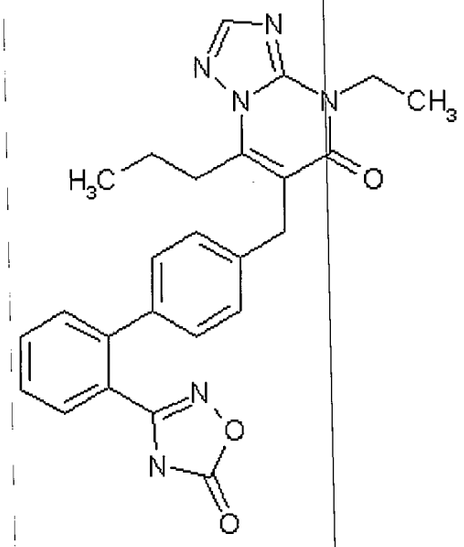
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,52 - 1,69 (m, 2 H), 2,94 - 3,05 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 5,84 (s, 2 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,30 - 7,37 (m, 2 H), 7,43 - 7,60 (m, 4 H), 7,63 - 7,76 (m, 3 H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 12,47 (s, 1 H)

[2786]

Ejemplo 20

4-etil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2787]



[2788]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,3 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(4-etil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,54 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,26 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,22 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,21 g, 34%).

[2789]

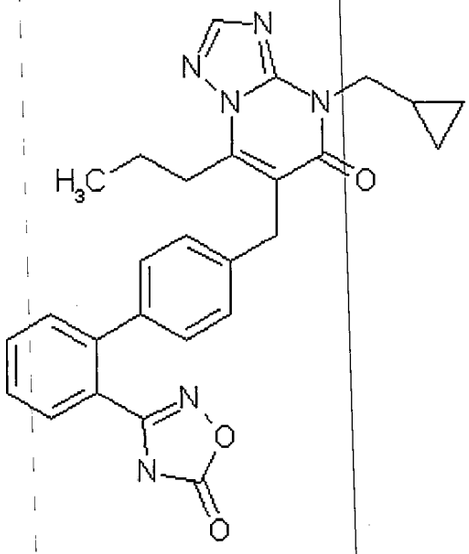
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,45 - 1,64 (m, 2 H), 2,88 - 3,01 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 4,16 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,18 - 7,27 (m, 2 H), 7,28 - 7,38 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,1, 7,8 Hz, 2 H), 7,61 - 7,77 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,39 (br. s., 1 H)

[2790]

Ejemplo 21

4-(ciclopropilmetil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2791]



[2792]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,2 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(ciclopropilmetil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,54 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,25 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,21 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,17 g, 27%).

[2793]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,40 - 0,54 (m, 4 H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,25 - 1,41 (m, 1 H), 1,46 - 1,65 (m, 2 H),

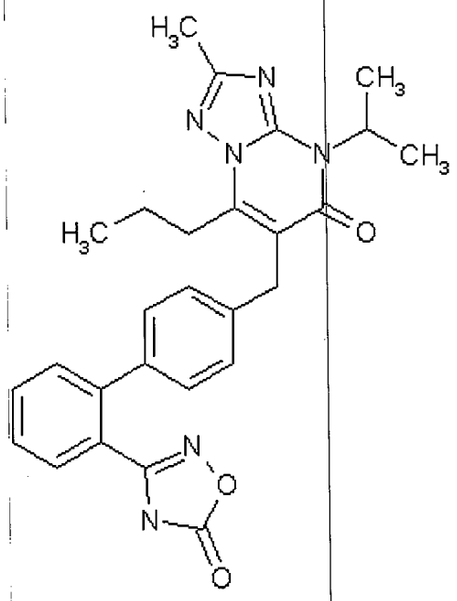
2,92 - 3,02 (m, 2 H), 3,95 - 4,07 (m, 4 H), 7,20 - 7,27 (m, 2 H), 7,29 - 7,37 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 15,9, 7,6 Hz, 2 H), 7,63 - 7,75 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

[2794]

Ejemplo 22

2-metil-4-(1-metiletil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2795]



[2796]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,68 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[2-metil-4-(1-metiletil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,28 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,13 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,11 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y

el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,18 g, 56%).

[2797]

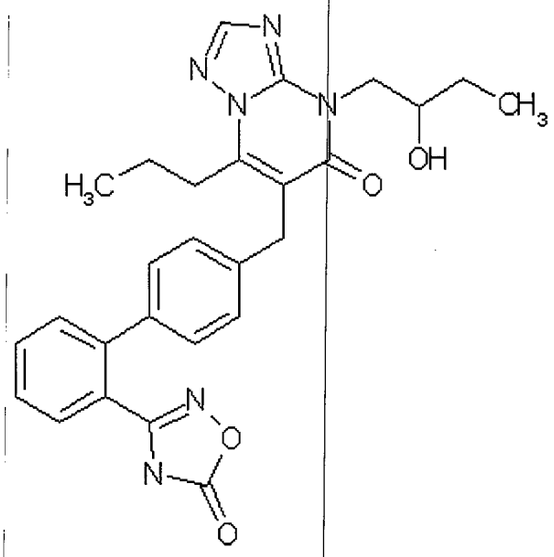
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,42 - 1,61 (m, 8 H) 2,36 (s, 3 H) 2,83 - 2,96 (m, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 5,16 - 5,33 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 12,38 (br. s., 1 H)

[2798]

Ejemplo 23

4-(2-hidroxibutil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2799]



[2800]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,1 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,7 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(2-hidroxibutil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,28 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,17 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,14 mL) se añadieron y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,28 g, 54%).

[2801]

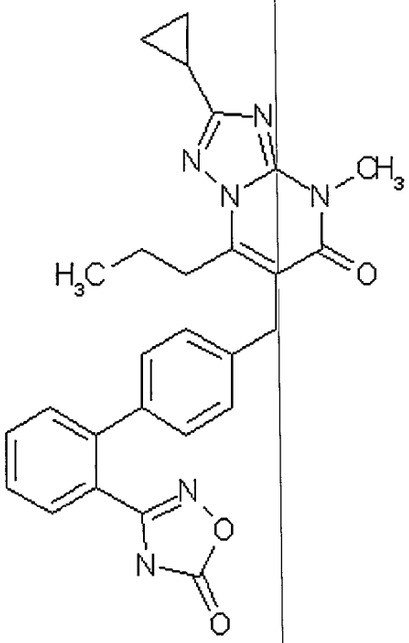
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 - 0,98 (m, 6 H), 1,29 - 1,64 (m, 4 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H), 3,85 - 4,00 (m, 4 H), 4,14 - 4,26 (m, 1 H), 4,78 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,36 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,3, 7,6 Hz, 2 H), 7,61 - 7,75 (m, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

[2802]

Ejemplo 24

2-ciclopropil-4-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2803]



[2804]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,65 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,99 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(2-ciclopropil-4-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-

carbonitrilo (0,2 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,091 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,077 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,16 g, 71%).

[2805]

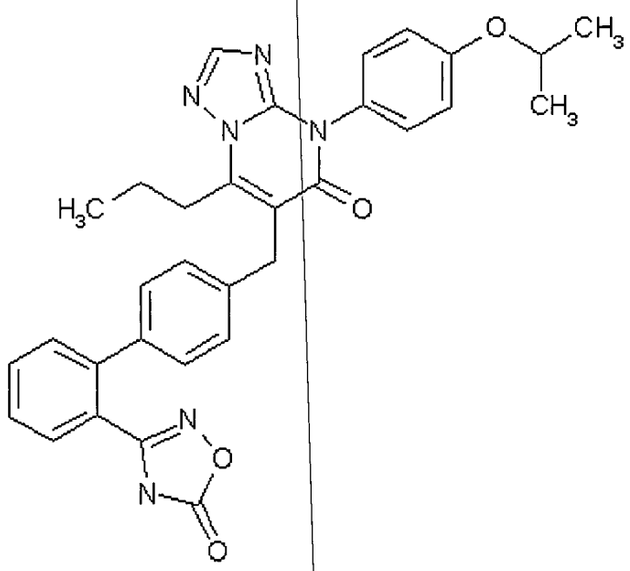
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 - 1,04 (m, 7 H), 1,45 - 1,65 (m, 2 H), 2,01 - 2,14 (m, 1 H), 2,84 - 2,95 (m, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,52 (dd, J = 16,7, 7,6 Hz, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 12,38 (br. s., 1 H)

[2806]

Ejemplo 25

4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2807]



[2808]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,57 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,22 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,18 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,39 g, 61%).

[2809]

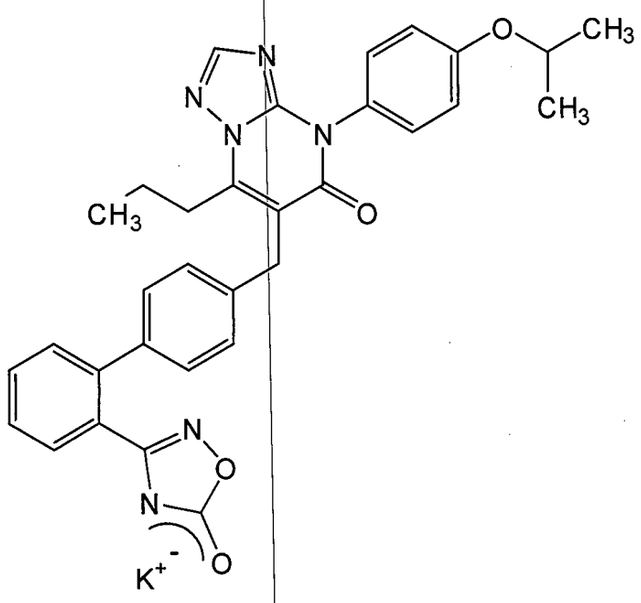
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,31 (dd, J = 6,1, 1,5 Hz, 6 H), 1,49 - 1,68 (m, 2 H), 2,89 - 3,05 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,57 - 4,76 (m, 1 H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 4 H), 7,48 - 7,60 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 8,06 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 12,4 (br. s., 1 H)

[2810]

Ejemplo 26

Sal potásica de 4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2811]



[2812]

4-[4-(1-Metiletoxi)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,39 g) se suspendió en agua (3 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,34 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,42 g, 100%).

[2813]

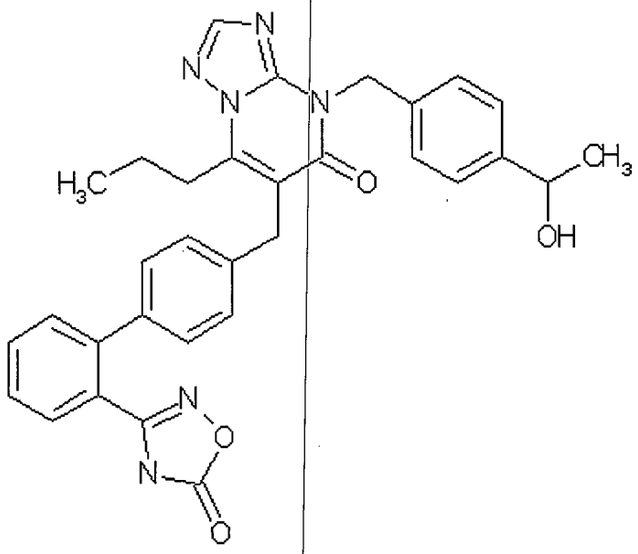
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 - 1,06 (m, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 2,96 - 3,06 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,60 - 4,75 (m, 1 H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,19 - 7,50 (m, 10 H), 8,04 (s, 1 H)

[2814]

Ejemplo 27

4-[4-(1-hidroxietil)bencil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2815]



[2816]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (2,4 g), hidrógeno-carbonato de sodio (3,9 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[4-(1-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)bencil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (1,4 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,45 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,38 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL). Bromuro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano, 5,8 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,72 g, 56%).

[2817]

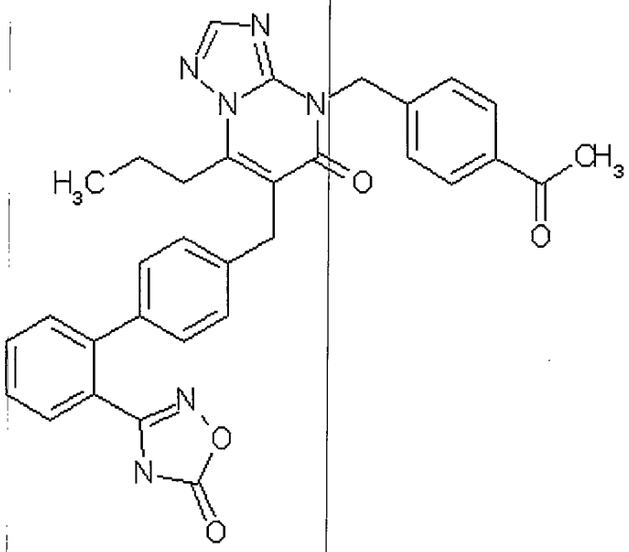
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,49 - 1,63 (m, 2 H), 2,89 - 3,02 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,60 - 4,74 (m, 1 H), 5,09 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 7,18 - 7,36 (m, 8 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

[2818]

Ejemplo 28

4-(4-acetilbencilo)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2819]



[2820]

Una mezcla de 4-[4-(1-hidroxietil)bencil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,5 g), dióxido de manganeso (2,3 g) y cloruro de metileno (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,43 g, 85%).

[2821]

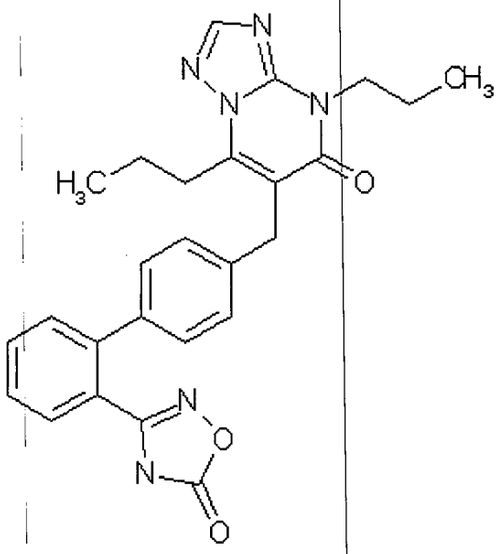
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,49 - 1,65 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,90 - 3,03 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 7,44 - 7,59 (m, 4 H), 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 7,87 - 7,96 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

[2822]

Ejemplo 29

6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4,7-dipropil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2823]



[2824]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,1 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(5-oxo-4,7-dipropil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,24 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,2 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,26 g, 45%).

[2825]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 (q, J = 7,6 Hz, 6 H), 1,45 - 1,63 (m, 2 H), 1,63 - 1,81 (m, 2 H), 2,88 - 3,02 (m, 2 H),

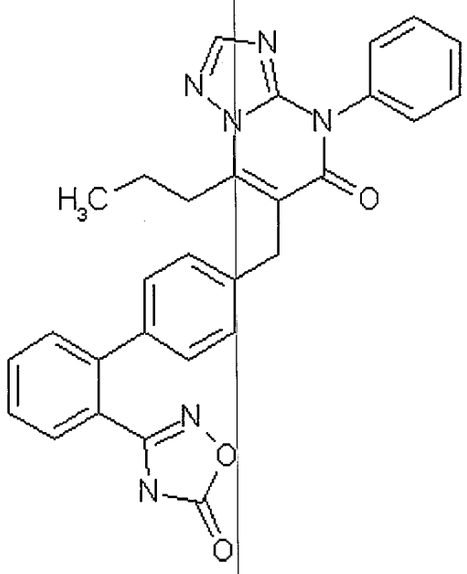
3,97 (s, 2 H), 4,05 - 4,15 (m, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,5, 7,8 Hz, 2 H), 7,60 - 7,73 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,36 (s, 1 H)

[2826]

Ejemplo 30

6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-fenil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2827]



[2828]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,2 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(5-oxo-4-fenil-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,58 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,25 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,21 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,23 g, 44%).

[2829]

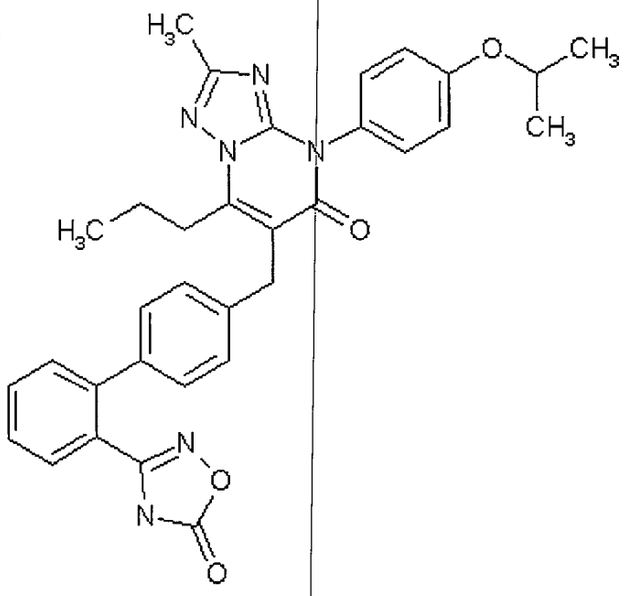
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,50 - 1,70 (m, 2 H), 2,91 - 3,05 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,42 - 7,60 (m, 7 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

[2830]

Ejemplo 31

2-metil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2831]



[2832]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,81 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,3 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({2-metil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,4 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,15 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,13 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla

de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,24 g, 53%).

[2833]

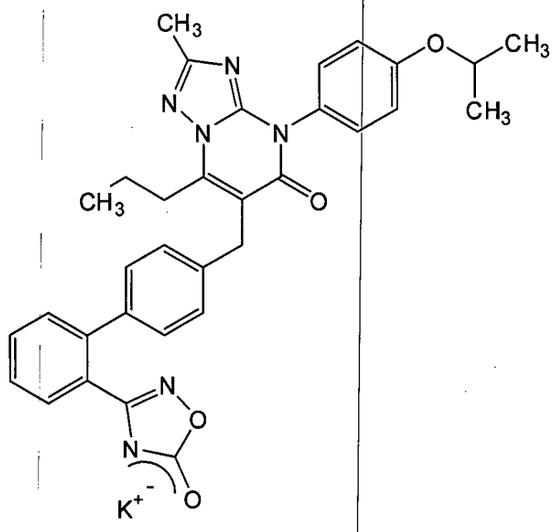
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,50 - 1,69 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,94 (dd, J = 9,0, 6,4 Hz, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,58 - 4,74 (m, 1 H), 6,96 - 7,09 (m, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 2 H), 7,29 - 7,40 (m, 4 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,77 (m, 2 H), 12,39 (s, 1 H)

[2834]

Ejemplo 32

Sal potásica de 2-metil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2835]



[2836]

2-Metil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,24 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,21 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter

diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,23 g, 95%).

[2837]

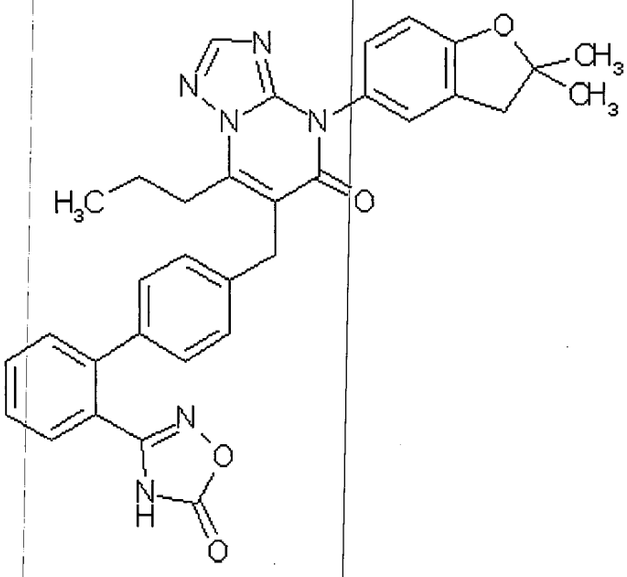
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,31 (d, J = 6,1 Hz, 6 H), 1,58 - 1,72 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,89 - 3,01 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 4,60 - 4,74 (m, 1 H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,22 (s, 4 H), 7,25 - 7,53 (m, 6 H)

[2838]

Ejemplo 33

4-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2839]



[2840]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,7 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,8 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,86 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,32 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,27 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla

de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,44 g, 46%).

[2841]

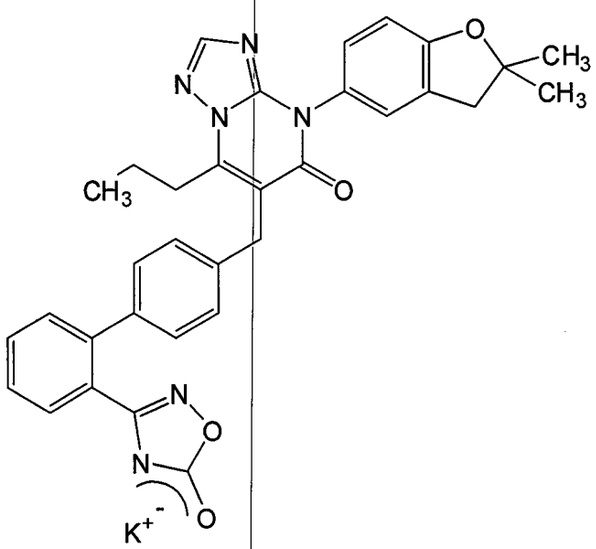
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 (s, 6 H), 1,53 - 1,67 (m, 2 H), 2,93 - 3,02 (m, 2 H), 3,06 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 3 H), 7,32 - 7,39 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,75 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

[2842]

Ejemplo 34

Sal potásica de 4-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2843]



[2844]

4-(2,2-Dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,44 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,39 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter

diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,45 g, 95%).

[2845]

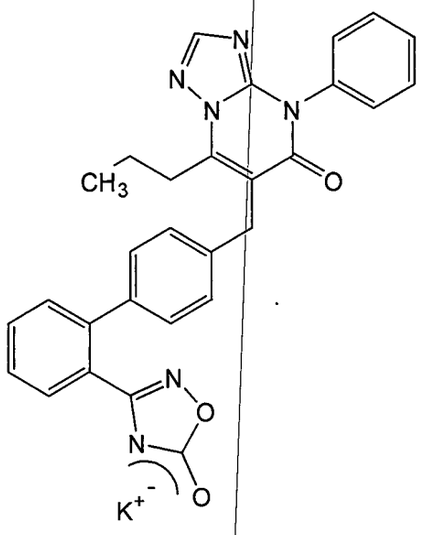
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 - 1,03 (m, 3 H) 1,46 (s, 6 H) 1,59 - 1,72 (m, 2 H) 2,95 - 3,11 (m, 4 H) 3,94 (s, 2 H) 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,12 - 7,51 (m, 10 H) 8,03 (s, 1 H)

[2846]

Ejemplo 35

Sal potásica de 6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-fenil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2847]



[2848]

6-{[2'-(5-Oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-fenil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,21 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,2 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,2 g, 89%).

[2849]

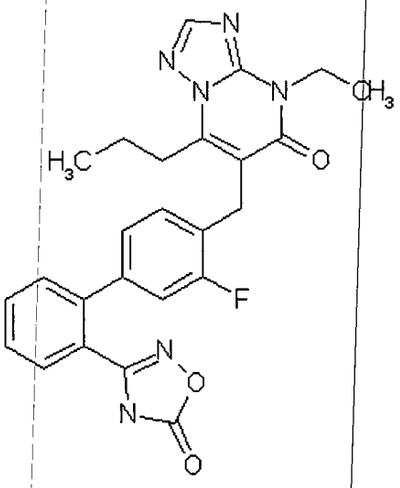
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,50 - 1,70 (m, 2 H), 2,91 - 3,05 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,42 - 7,60 (m, 7 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

[2850]

Ejemplo 36

4-etil-6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2851]



[2852]

Una mezcla de 3'-fluoro-4'-[(5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (1 g), yodoetano (0,25 mL), carbonato de potasio (0,71 g) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-sulfato de potasio acuoso al 5% y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 mL) y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,4 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,65 g) y dimetilsulfóxido (5 mL), que se había agitando previamente a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h y se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,075 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,063 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y

luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,1 g, 8%).

[2853]

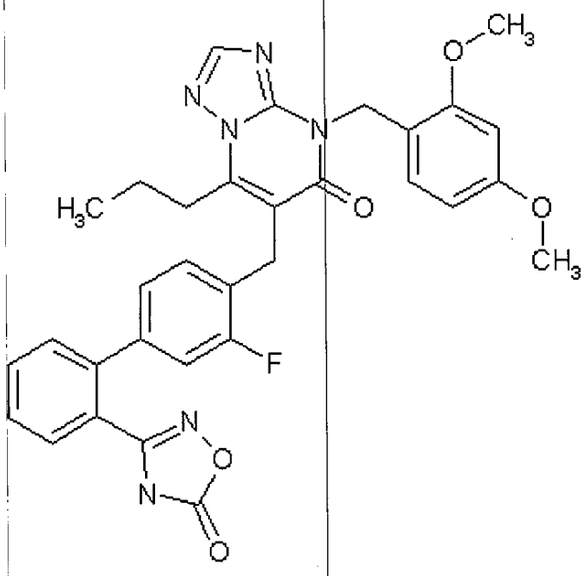
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,51 - 1,67 (m, 2 H), 2,87 - 3,00 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 6,99 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 11,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 2 H), 7,63 - 7,76 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,46 (s, 1 H)

[2854]

Ejemplo 37

4-(2,4-dimetoxibencilo)-6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2855]



[2856]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,7 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(2,4-dimetoxibencilo)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,36 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El

solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,13 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,11 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,18 g, 45%).

[2857]

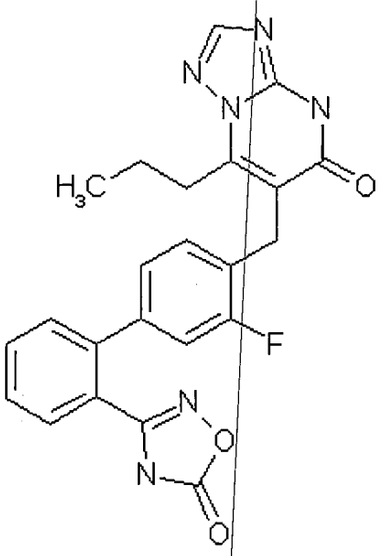
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,51 - 1,70 (m, 2 H), 2,91 - 3,04 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,98 (s, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 6,39 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,47 - 7,62 (m, 2 H), 7,63 - 7,76 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 12,47 (s, 1 H)

[2858]

Ejemplo 38

6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2859]



[2860]

Una mezcla de 4-(2,4-dimetoxibencilo)-6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-

J97

7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), ácido trifluoroacético (5 mL) y tolueno (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,022 g, 10%).

[2861]

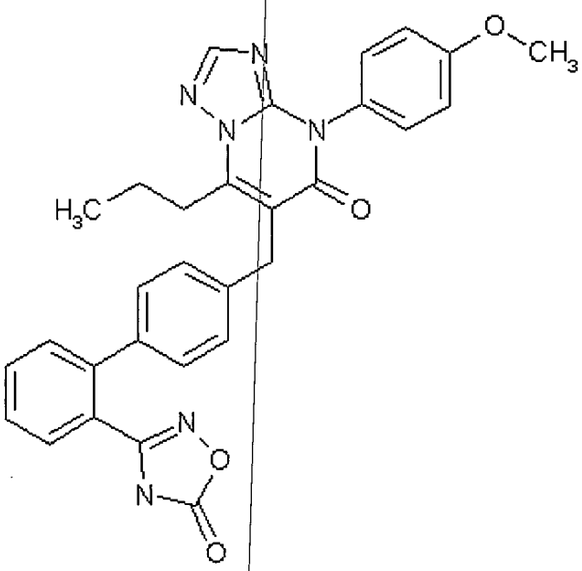
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,47 - 1,67 (m, 2 H), 2,83 - 2,99 (m, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 7,00 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 11,1, 1,3 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,46 - 7,63 (m, 2 H), 7,64 - 7,75 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 12,46 (br. s., 1 H), 13,11 (br. s., 1 H)

[2862]

Ejemplo 39

4-(4-metoxifenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2863]



[2864]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,3 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(4-metoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,64 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el

residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,26 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,22 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,45 g, 63%).

[2865]

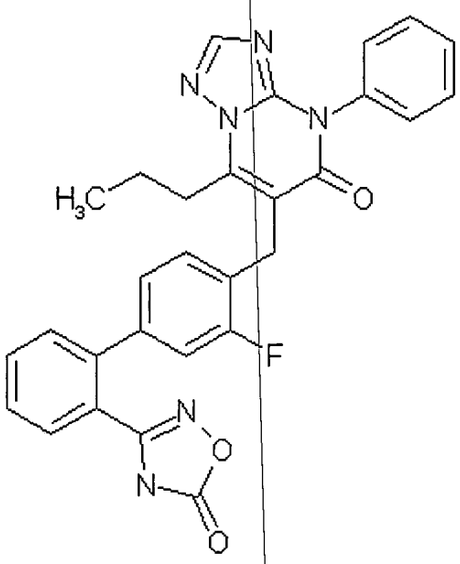
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,51 - 1,69 (m, 2 H), 2,91 - 3,06 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 7,01 - 7,10 (m, 2 H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,33 - 7,42 (m, 4 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

[2866]

Ejemplo 40

6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-fenil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2867]



[2868]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,2 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-[(5-oxo-4-fenil-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-

a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,61 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,25 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,22 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,34 g, 48%).

[2869]

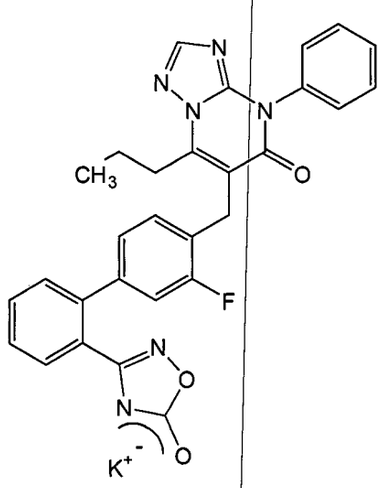
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,56 - 1,73 (m, 2 H), 2,94 - 3,05 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 7,01 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 11,2, 1,7 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,42 - 7,75 (m, 9 H), 8,08 (s, 1 H), 12,45 (s, 1 H)

[2870]

Ejemplo 41

Sal potásica de 6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-fenil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2871]



[2872]

6-{[3-Fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-fenil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,34 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,32 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,35 g, 97%).

[2873]

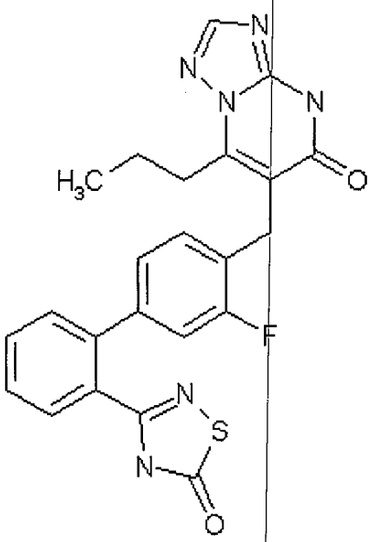
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 - 1,03 (m, 3 H), 1,58 - 1,76 (m, 2 H), 2,96 - 3,06 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 6,99 - 7,14 (m, 2 H), 7,19 - 7,57 (m, 10 H), 8,06 (s, 1 H)

[2874]

Ejemplo 42

6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2875]



[2876]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,93 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,5 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(metoximetil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,38 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y

el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). Se añadió tiocarbonildiimidazol (0,19 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL), se añadió complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0,56 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en solución de cloruro de metileno (10 mL), se añadió tribromuro de boro (1,0 M solución de cloruro de metileno, 1,1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,029 g, 7%).

[2877]

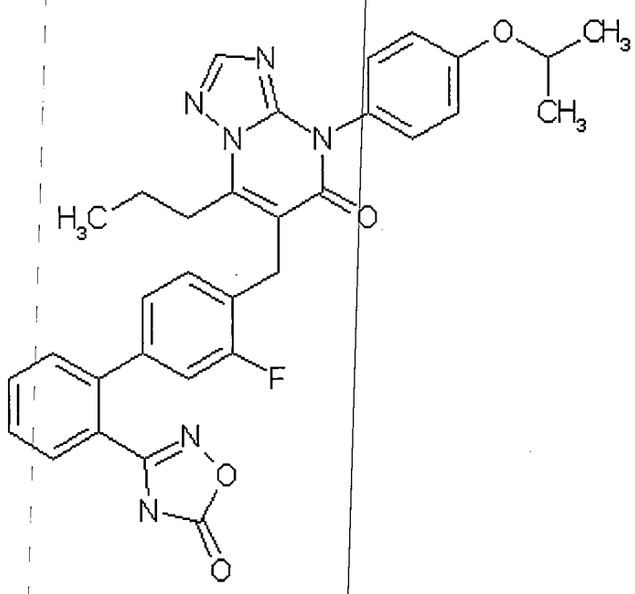
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,46 - 1,66 (m, 2 H), 2,82 - 2,95 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 6,93 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,02 - 7,12 (m, 1 H), 7,21 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,58 - 7,69 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 12,93 (s, 1 H), 13,10 (br. s., 1 H)

[2878]

Ejemplo 43

6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2879]



[2880]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-({4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,59 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,22 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,19 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,42 g, 64%).

[2881]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,55 - 1,72 (m, 2 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 4,60 - 4,76 (m, 1 H), 6,96 - 7,08 (m, 3 H), 7,17 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 3 H),

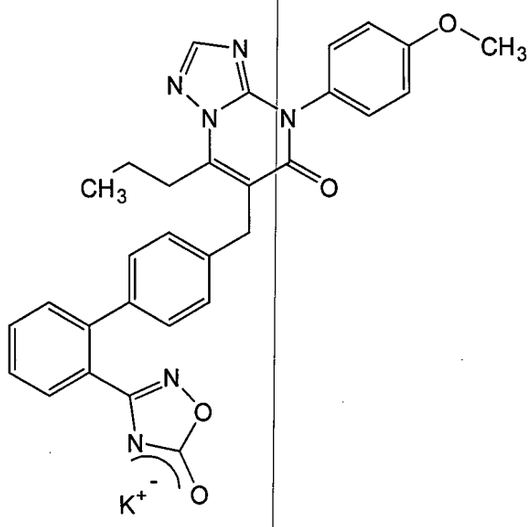
7,49 - 7,61 (m, 2 H), 7,65 - 7,75 (m, 2 H), 8,04 - 8,10 (m, 1 H), 12,46 (br. s., 1 H)

[2882]

Ejemplo 44

Sal potásica de 4-(4-metoxifenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2883]



[2884]

4-(4-Metoxifenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g) se suspendió en alcohol isopropílico (5 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,28 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,3 g, 94%).

[2885]

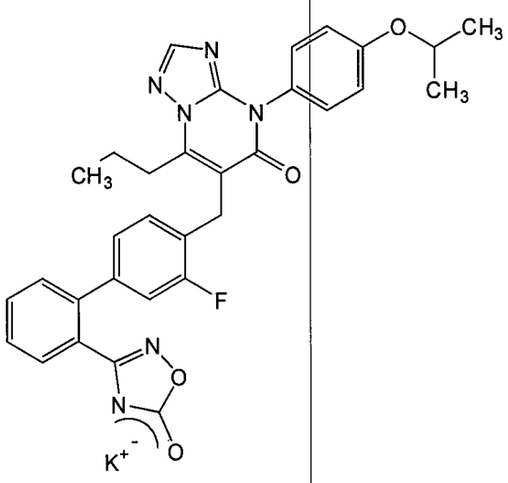
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 - 1,03 (m, 3 H), 1,58 - 1,73 (m, 2 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 7,03 - 7,10 (m, 2 H), 7,19 - 7,50 (m, 10 H), 8,04 (s, 1 H)

[2886]

Ejemplo 45

Sal potásica de 6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2887]



[2888]

6-{[3-Fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,36 g) se suspendió en alcohol isopropílico (10 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,31 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,35 g, 92%).

[2889]

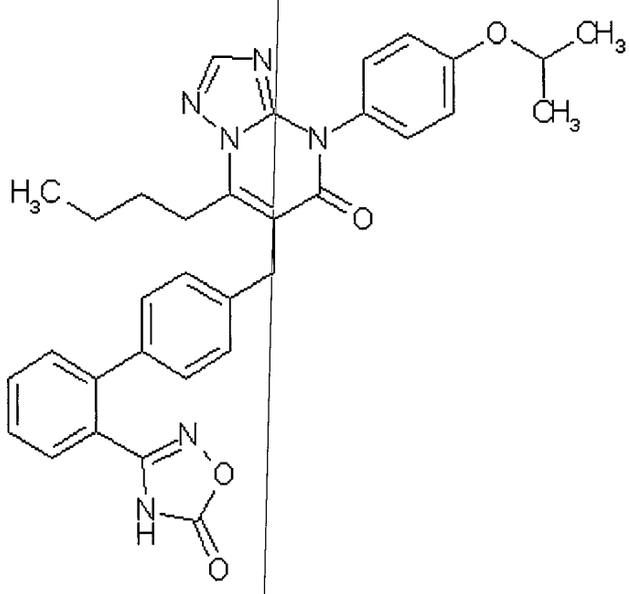
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 - 1,02 (m, 3 H), 1,27 - 1,34 (m, 6 H), 1,62 - 1,74 (m, 2 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 4,59 - 4,75 (m, 1 H), 6,97 - 7,13 (m, 4 H), 7,23 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,27 - 7,46 (m, 5 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 8,06 (s, 1 H)

[2890]

Ejemplo 46

7-butil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2891]



[2892]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,2 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-7-butil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,69 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,26 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,22 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,31 g, 40%).

[2893]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,79 - 0,92 (m, 3 H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,35 - 1,46 (m, 2 H), 1,47 - 1,62 (m, 2 H), 2,93 - 3,04 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,61 - 4,76 (m, 1 H), 6,99 - 7,06 (m, 2 H), 7,18 - 7,28 (m, 2 H), 7,32 - 7,40 (m, 4

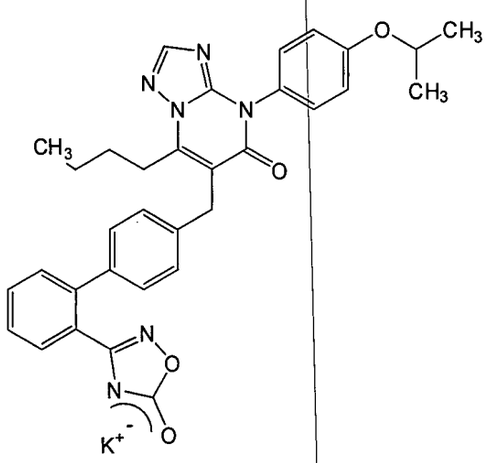
H), 7,45 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 12,40 (s, 1 H)

[2894]

Ejemplo 47

Sal potásica de 7-butil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2895]



[2896]

7-Butil-4-[4-(1-metiletoxi)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,069 g) se suspendió en alcohol isopropílico (15 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,066 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,051 g, 63%).

[2897]

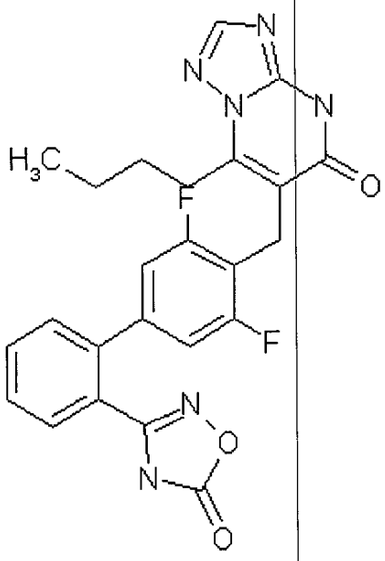
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,31 (d, J = 6,1 Hz, 6 H), 1,37 - 1,46 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 2,95 - 3,08 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 4,63 - 4,74 (m, 1 H), 6,97 - 7,08 (m, 2 H), 7,18 - 7,51 (m, 10 H), 8,03 (s, 1 H)

[2898]

Ejemplo 48

7-butil-6-{[3,5-difluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2899]



[2900]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,87 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[7-butil-4-(metoximetil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3',5'-difluorobifenil-2-carbonitrilo (0,39 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,16 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,14 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en solución de cloruro de metileno (10 mL), se añadió tribromuro de boro (1,0 M solución de cloruro de metileno, 2,2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,029 g, 7%).

[2901]

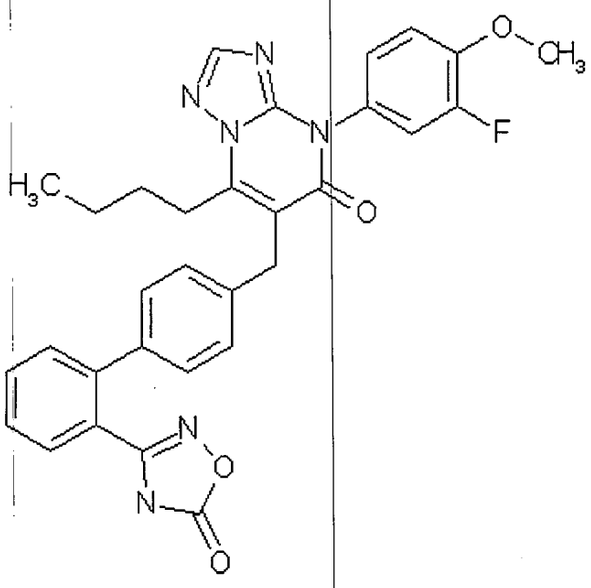
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,81 - 0,90 (m, 3 H), 1,30 - 1,52 (m, 4 H), 2,90 - 3,02 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,48 - 7,75 (m, 4 H), 8,11 (s, 1 H), 12,55 (br. s., 1 H), 13,08 (br. s., 1 H)

[2902]

Ejemplo 49

7-butil-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2903]



[2904]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,6 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,6 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({7-butil-4-[3-fluoro-4-metoxifenil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,78 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,3 g) y luego con 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,25 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla

de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,46 g, 53%).

[2905]

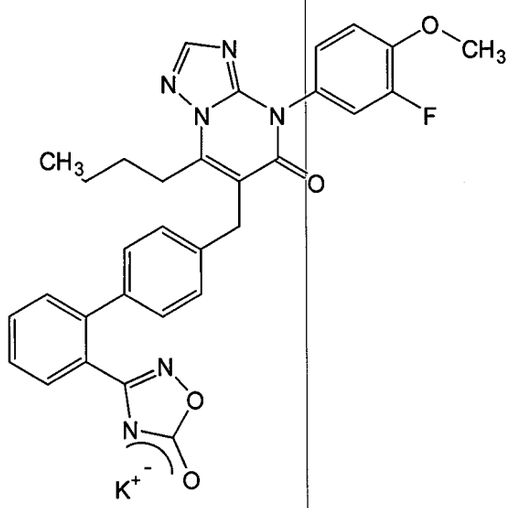
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,82 - 0,90 (m, 3 H) 1,31 - 1,46 (m, 2 H) 1,45 - 1,58 (m, 2 H) 2,94 - 3,05 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,99 (s, 2 H) 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,28 - 7,39 (m, 4 H) 7,45 - 7,57 (m, 3 H) 7,63 - 7,73 (m, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 12,40 (s, 1 H)

[2906]

Ejemplo 50

Sal potásica de 7-butil-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2907]



[2908]

7-Butil-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,46 g) se suspendió en alcohol isopropílico (15 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,41 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,45 g, 90%).

[2909]

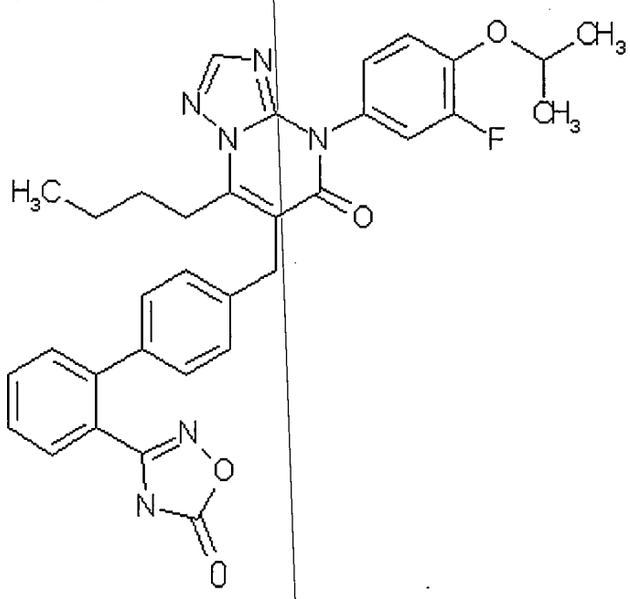
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 - 0,93 (m, 3 H) 1,33 - 1,49 (m, 2 H) 1,50 - 1,64 (m, 2 H) 2,95 - 3,07 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,95 (s, 2 H) 7,23 (s, 4 H) 7,25 - 7,53 (m, 7 H) 8,06 (s, 1 H)

[2910]

Ejemplo 51

7-butil-4-[3-fluoro-4-(1-metiletoxi)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2911]



[2912]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,1 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({7-butil-4-[3-fluoro-4-(1-metiletoxi)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,68 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,25 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,21 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,37 g, 49%).

[2913]

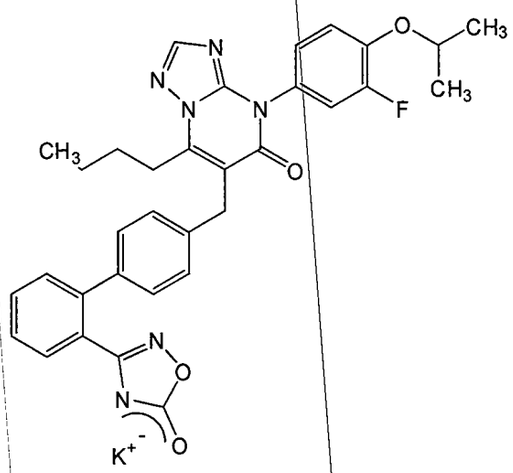
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,82 - 0,91 (m, 3 H), 1,31 - 1,44 (m, 8 H), 1,46 - 1,60 (m, 2 H), 2,94 - 3,06 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 4,64 - 4,79 (m, 1 H), 7,21 - 7,40 (m, 6 H), 7,40 - 7,59 (m, 3 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

[2914]

Ejemplo 52

Sal potásica de 7-butil-4-[3-fluoro-4-(1-metiletoxi)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2915]



[2916]

7-Butil-4-[3-fluoro-4-(1-metiletoxi)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,37 g) se suspendió en alcohol isopropílico (15 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,31 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,33 g, 84%).

[2917]

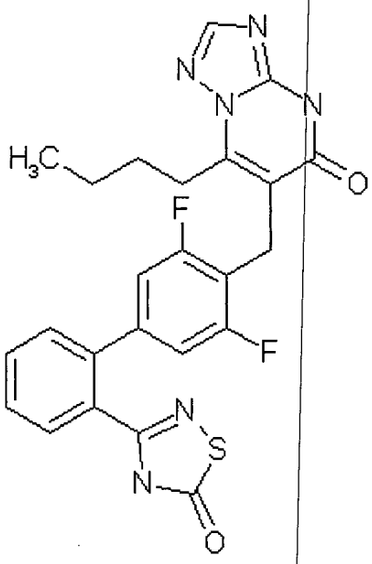
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,36 - 1,49 (m, 2 H), 1,49 - 1,64 (m, 2 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 4,65 - 4,78 (m, 1 H), 7,19 - 7,50 (m, 11 H), 8,06 (s, 1 H)

[2918]

Ejemplo 53

7-butil-6-{[3,5-difluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2919]



[2920]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,89 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[7-butil-4-(metoximetil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3',5'-difluorobifenil-2-carbonitrilo (0,39 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). Se añadió tiocarbonildiimidazol (0,18 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL), se añadió complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0,52 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El

solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en solución de cloruro de metileno (10 mL), se añadió tribromuro de boro (1,0 M solución de cloruro de metileno, 0,56 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,035 g, 9%).

[2921]

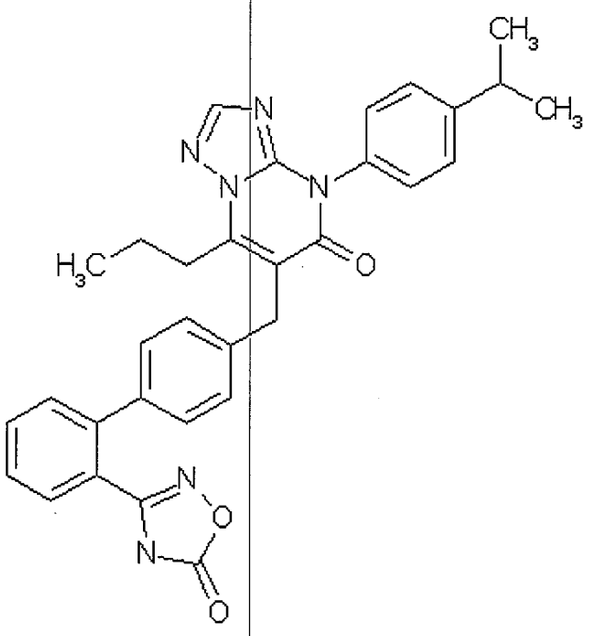
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,81 - 0,89 (m, 3 H), 1,27 - 1,51 (m, 4 H), 2,89 - 3,01 (m, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 6,86 - 6,97 (m, 2 H), 7,49 - 7,60 (m, 2 H), 7,60 - 7,69 (m, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 13,01 (s, 1 H), 13,07 (s, 1 H)

[2922]

Ejemplo 54

4-[4-(1-metiletil)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2923]



[2924]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,2 g) y dimetilsulfóxido (15

mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[4-(1-metiletil)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,63 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,25 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,21 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,29 g, 42%).

[2925]

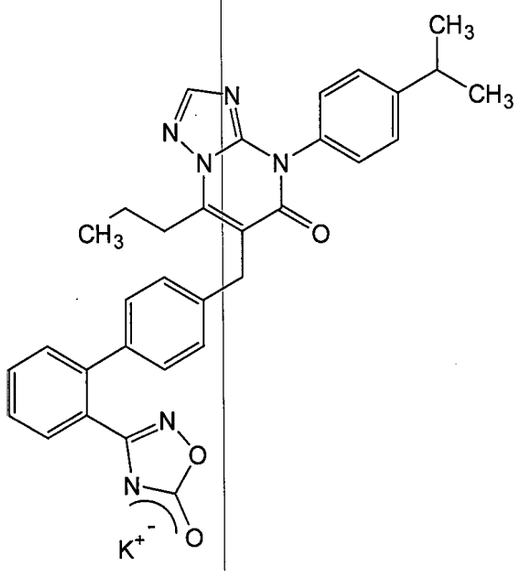
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,52 - 1,68 (m, 2 H), 2,93 - 3,05 (m, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,32 - 7,44 (m, 6 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

[2926]

Ejemplo 55

Sal potásica de 4-[4-(1-metiletil)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2927]



[2928]

4-[4-(1-Metiletil)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,24 g) se suspendió en alcohol isopropílico (10 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,22 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,26 g, 100%).

[2929]

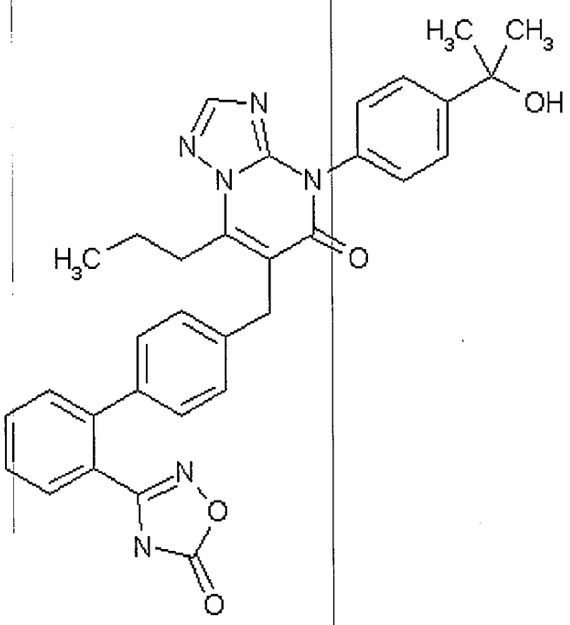
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,58 - 1,73 (m, 2 H), 2,91 - 3,08 (m, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 7,17 - 7,49 (m, 12 H), 8,04 (s, 1 H)

[2930]

Ejemplo 56

4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2931]



[2932]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,97 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,7 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,47 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,13 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,11 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,13 g, 24%).

[2933]

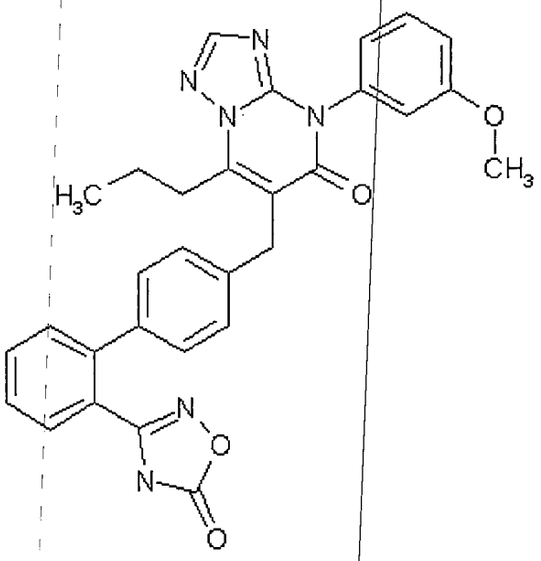
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 (s, 6 H), 1,55 - 1,68 (m, 2 H), 2,93 - 3,06 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,33 - 7,41 (m, 4 H), 7,47 - 7,73 (m, 6 H), 8,06 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

[2934]

Ejemplo 57

4-(3-metoxifenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2935]



[2936]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,3 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(3-metoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,65 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,27 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,23 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,34 g, 46%).

[2937]

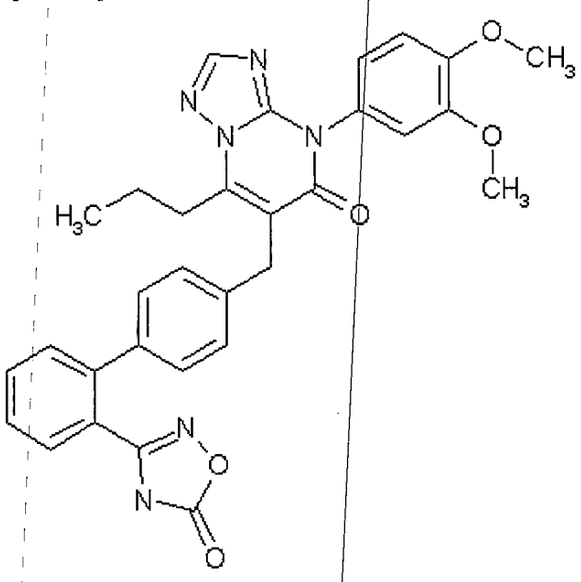
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,52 - 1,68 (m, 2 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 7,00 - 7,13 (m, 3 H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,33 - 7,58 (m, 5 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 12,40 (br. s., 1 H)

[2938]

Ejemplo 58

4-(3,4-dimetoxifenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2939]



[2940]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(3,4-dimetoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,58 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,22 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,19 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,41 g, 63%).

[2941]

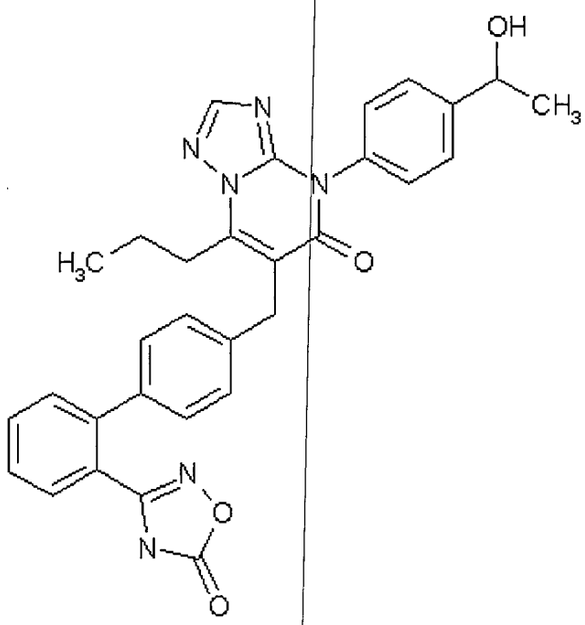
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,53 - 1,70 (m, 2 H), 2,92 - 3,05 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 6,96 - 7,16 (m, 3 H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,74 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 12,40 (br. s., 1 H)

[2942]

Ejemplo 59

4-[4-(1-hidroxietil)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2943]



[2944]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,83 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[4-(1-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)fenil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,49 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El

solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,16 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,13 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). El fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 2 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,2 g, 44%).

[2945]

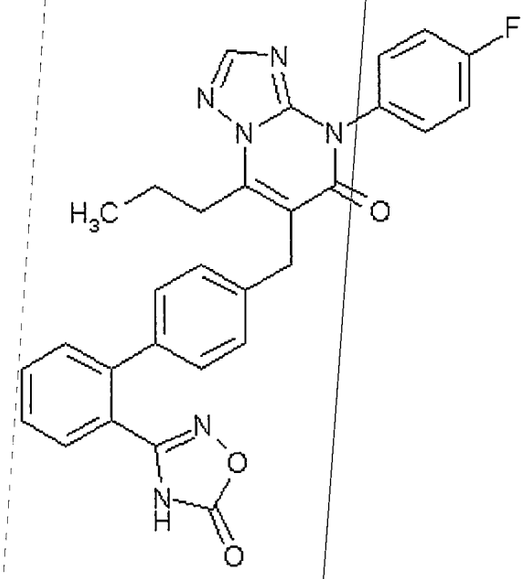
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,52 - 1,69 (m, 2 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,73 - 4,85 (m, 1 H), 5,29 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,34 - 7,43 (m, 4 H), 7,46 - 7,59 (m, 4 H), 7,63 - 7,72 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

[2946]

Ejemplo 60

4-(4-fluorofenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2947]



[2948]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,1 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(4-fluorofenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,57 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,24 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,2 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,36 g, 55%).

[2949]

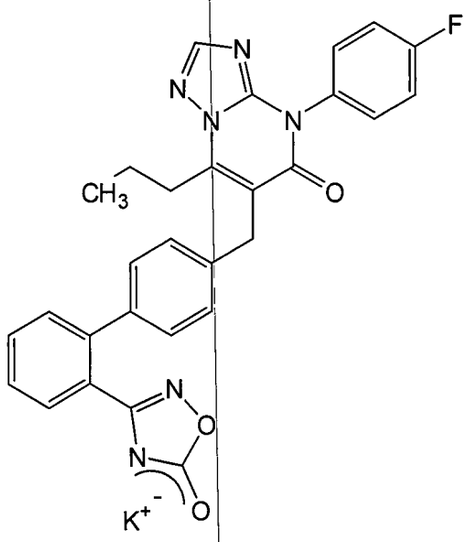
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,52 - 1,70 (m, 2 H), 2,94 - 3,06 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,33 - 7,44 (m, 4 H), 7,46 - 7,60 (m, 4 H), 7,62 - 7,75 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 12,39 (br. s., 1 H)

[2950]

Ejemplo 61

Sal potásica de 4-(4-fluorofenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2951]



[2952]

4-(4-Fluorofenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,36 g) se suspendió en alcohol isopropílico (15 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,34 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,3 g, 79%).

[2953]

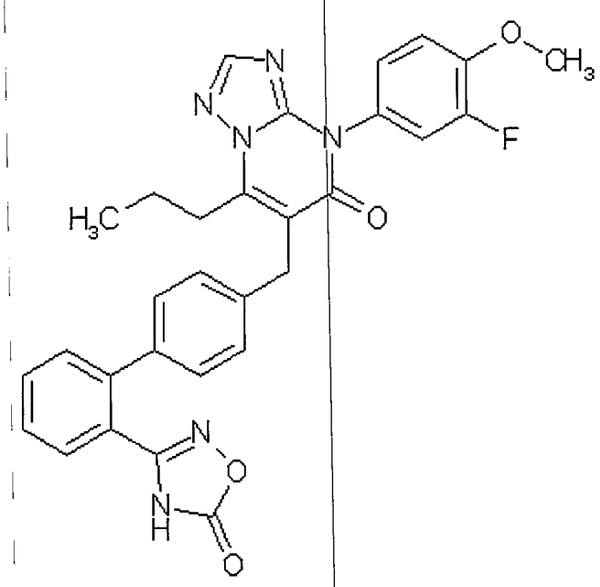
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 2,97 - 3,06 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 7,20 - 7,49 (m, 10 H), 7,54 - 7,61 (m, 2 H), 8,05 (s, 1 H)

[2954]

Ejemplo 62

4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2955]



[2956]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,1 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,6 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,24 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,2 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,4 g, 60%).

[2957]

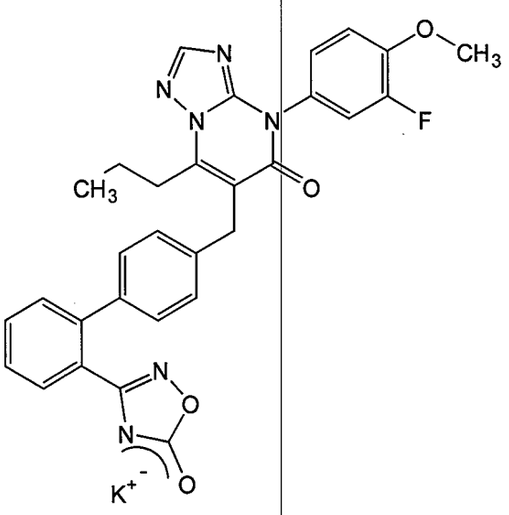
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,52 - 1,67 (m, 2 H), 2,90 - 3,04 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,01 (s, 2 H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,28 - 7,33 (m, 2 H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,43 - 7,59 (m, 3 H), 7,62 - 7,74 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

[2958]

Ejemplo 63

Sal potásica de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2959]



[2960]

4-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,4 g) se suspendió en alcohol isopropílico (15 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,37 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,34 g, 80%).

[2961]

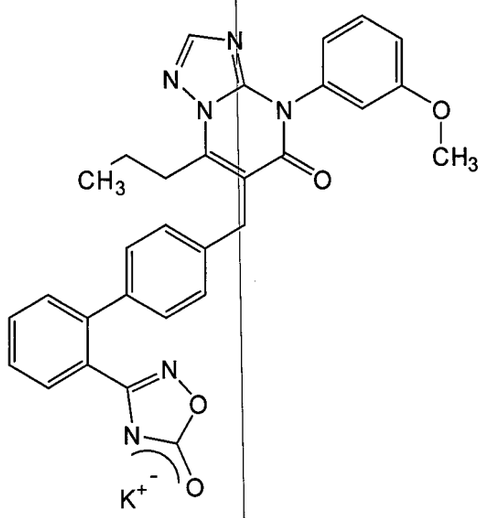
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,59 - 1,72 (m, 2 H), 2,94 - 3,06 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 7,19 - 7,52 (m, 11 H), 8,06 (s, 1 H)

[2962]

Ejemplo 64

Sal potásica de 4-(3-metoxifenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2963]



[2964]

4-(3-Metoxifenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,29 g) se suspendió en alcohol isopropílico (15 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,27 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,3 g, 100%).

[2965]

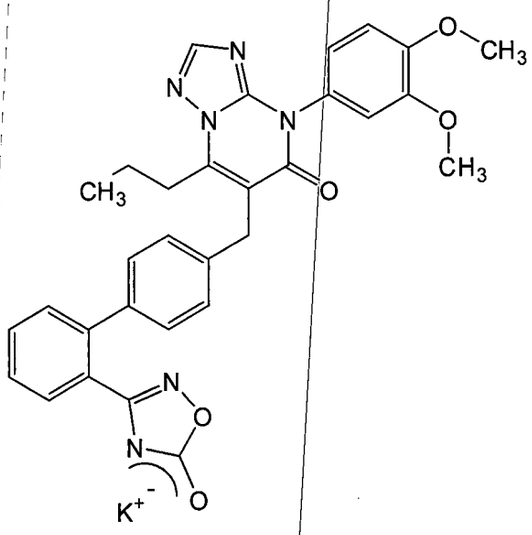
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,57 - 1,73 (m, 2 H), 2,97 - 3,06 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 7,06 (dd, J = 8,1, 3,4 Hz, 2 H), 7,13 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,20 - 7,48 (m, 9 H), 8,05 (s, 1 H)

[2966]

Ejemplo 65

Sal potásica de 4-(3,4-dimetoxifenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2967]



[2968]

4-(3,4-Dimetoxifenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,36 g) se suspendió en alcohol isopropílico (15 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,32 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,36 g, 94%).

[2969]

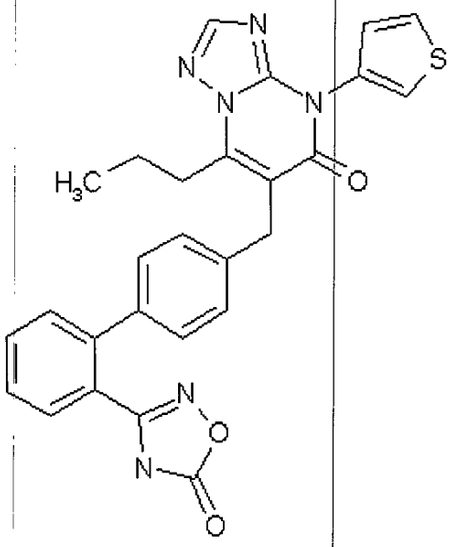
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,57 - 1,73 (m, 2 H), 2,95 - 3,07 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 6,97 - 7,10 (m, 2 H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,21 - 7,50 (m, 8 H), 8,04 (s, 1 H)

[2970]

Ejemplo 66

6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil-4-(tiofen-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2971]



[2972]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(5-oxo-7-propil-4-tiofen-3-il-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,52 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,22 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,19 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,2 g, 33%).

[2973]

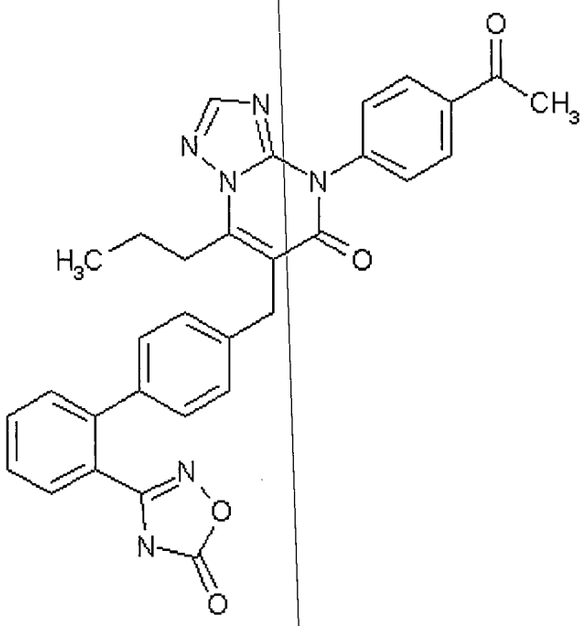
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,52 - 1,70 (m, 2 H), 2,94 - 3,05 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 7,20 - 7,29 (m, 3 H), 7,33 - 7,39 (m, 2 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,63 - 7,72 (m, 3 H), 7,79 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 12,38 (br. s., 1 H)

[2974]

Ejemplo 67

4-(4-acetilfenil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2975]



[2976]

A una solución (10 mL) de 4-[4-(1-hidroxietil)fenil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,05 g) en metanol se añadió borhidruro de sodio (0,039 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,036 g, 72%).

[2977]

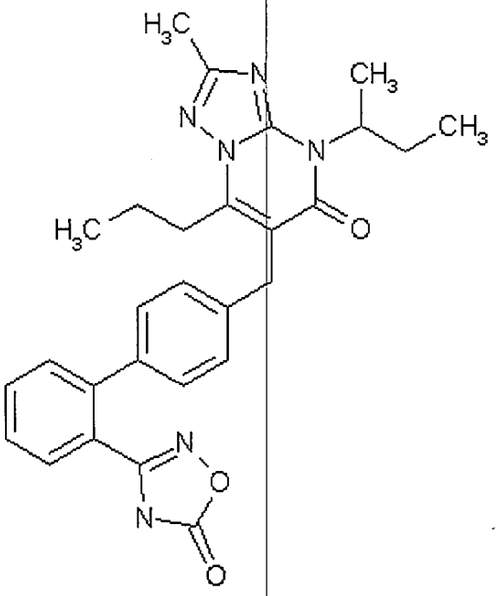
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,51 - 1,69 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,92 - 3,07 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,47 - 7,61 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 4 H), 8,03 - 8,17 (m, 3 H), 12,38 (br. s., 1 H)

[2978]

Ejemplo 68

2-metil-4-(1-metilpropil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2979]



[2980]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,85 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[2-metil-4-(1-metilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,36 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,16 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,13 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,064 g, 16%).

[2981]

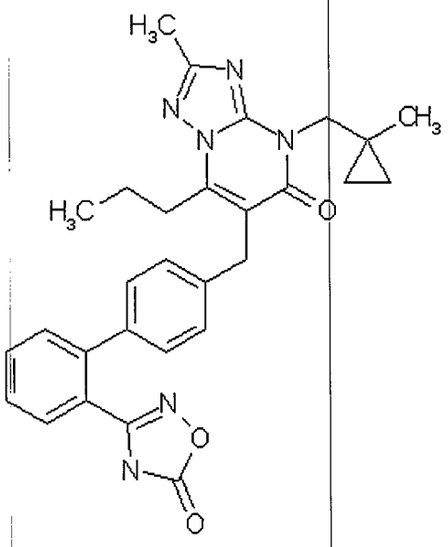
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,75 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,45 - 1,60 (m, 5 H), 1,78 - 1,93 (m, 1 H), 2,07 - 2,25 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,83 - 2,93 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,93 - 5,11 (m, 1 H), 7,20 - 7,31 (m, 4 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (br. s., 1 H)

[2982]

Ejemplo 69

2-metil-4-[(1-metilciclopropil)metil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2983]



[2984]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,83 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,3 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({2-metil-4-[(1-metilciclopropil)metil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,36 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,16 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,13 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y

luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,16 g, 40%).

[2985]

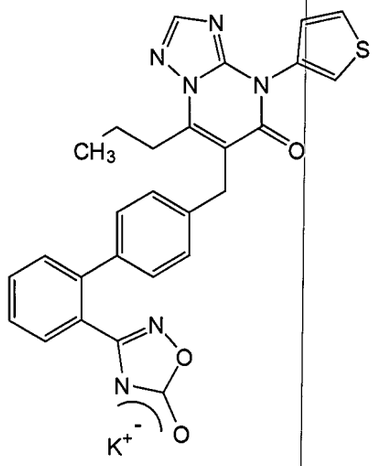
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,25 - 0,31 (m, 2 H), 0,71 - 0,78 (m, 2 H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,49 - 1,60 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,86 - 2,95 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,34 (m, 2 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 12,37 (br. s., 1 H)

[2986]

Ejemplo 70

Sal potásica de 6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil-4-(tiofen-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2987]



[2988]

6-{[2'-(5-Oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil-4-(tiofen-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,2 g) se suspendió en alcohol isopropílico (10 mL), se añadió solución 2 N de hidróxido de potasio (0,19 mL) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,18 g, 86%).

[2989]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,56 - 1,75 (m, 2 H), 2,95 - 3,08 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 7,20 -

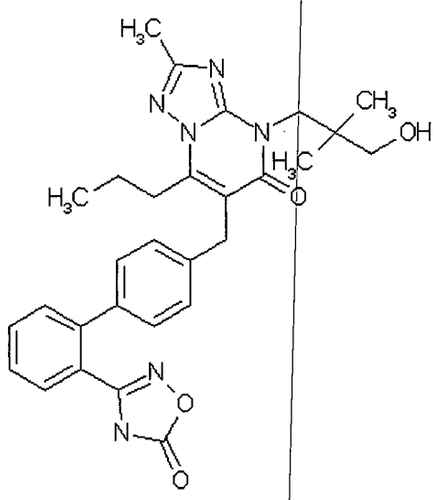
7,50 (m, 9 H), 7,65 (dd, J = 5,3, 3,2 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 3,2, 1,3 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H)

[2990]

Ejemplo 71

4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2991]



[2992]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,92 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,51 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-2,2-dimetilpropil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,5 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,17 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,15 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se

disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). El fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 2,2 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,26 g, 56%).

[2993]

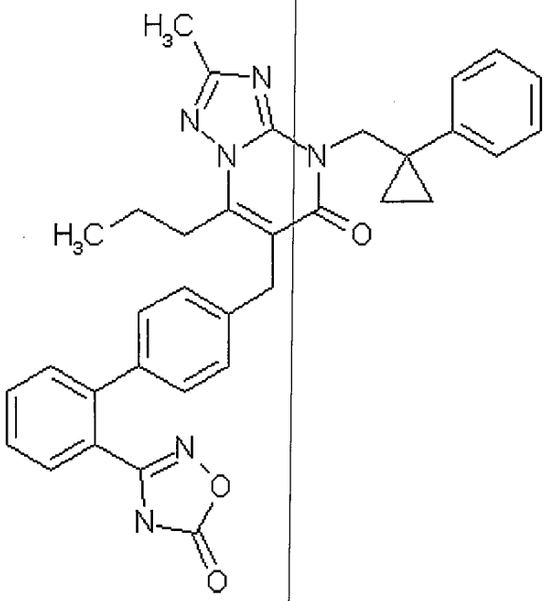
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 - 0,96 (m, 9 H), 1,48 - 1,64 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,85 - 2,95 (m, 2 H), 3,08 - 3,15 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,86 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 17,7, 7,0 Hz, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 12,37 (br. s., 1 H)

[2994]

Ejemplo 72

2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-[(1-fenilciclopropil)metil]-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2995]



[2996]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,88 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,4 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({2-metil-

5-oxo-4-[(1-fenilciclopropil)metil]-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,43 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,16 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,14 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,069 g, 14%).

[2997]

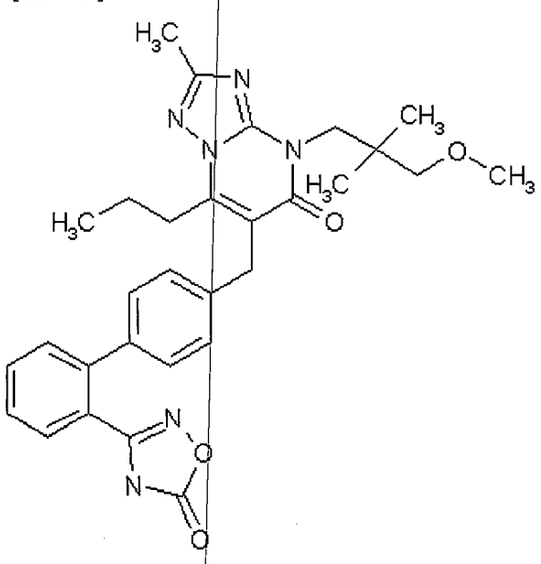
^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,89 - 0,99 (m, 2 H) 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,67 - 1,83 (m, 2 H) 2,51 (s, 3 H) 3,10 - 3,19 (m, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,54 (s, 2 H) 7,07 - 7,39 (m, 10 H) 7,47 - 7,67 (m, 2 H) 7,84 - 7,91 (m, 1 H)

[2998]

Ejemplo 73

4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[2999]



[3000]

A una solución (10 mL) de 4'-{[4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,24 g) en cloruro de metileno se añadieron ácido tetrafluorobórico (solución acuosa al 42%, 0,15 mL) y trimetilsilildiazometano (solución 2 M de hexano, 0,51 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 mL) y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,33 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,53 g) y dimetilsulfóxido (5 mL), que se había agitando previamente a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h y se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,061 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,052 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,082 g, 30%).

[3001]

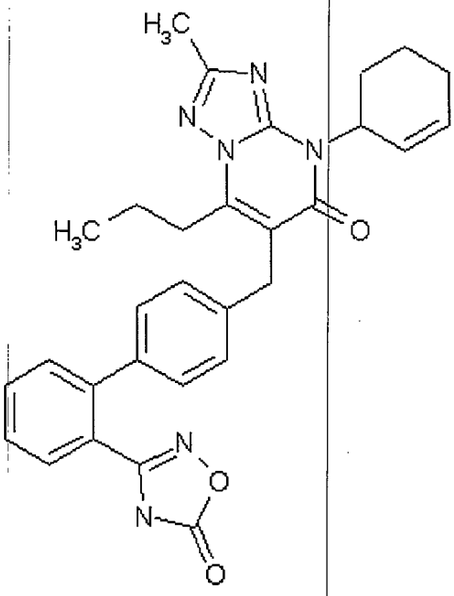
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,86 - 0,95 (m, 9 H), 1,46 - 1,61 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,85 - 2,95 (m, 2 H), 3,13 (s, 5 H), 3,95 (s, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 7,18 - 7,24 (m, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 7,46 - 7,57 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 12,37 (br. s., 1 H)

[3002]

Ejemplo 74

4-(ciclohex-2-en-1-il)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3003]



[3004]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,67 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{4-(ciclohex-2-en-1-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,13 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,11 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,15 g, 43%).

[3005]

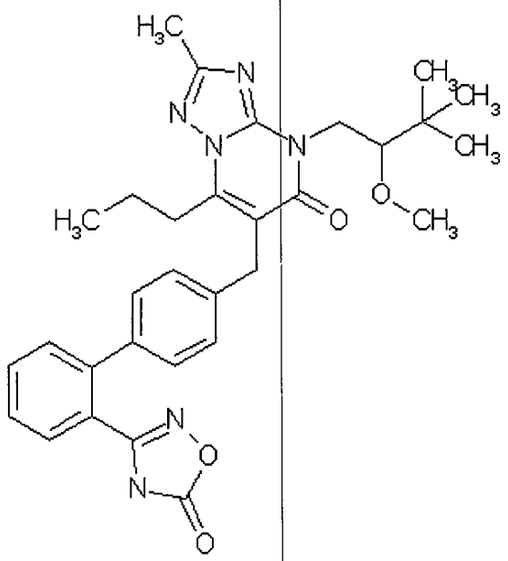
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,45 - 2,17 (m, 6 H) 2,31 - 2,45 (m, 5 H) 2,82 - 2,94 (m, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 5,49 - 5,64 (m, 2 H) 5,75 - 5,84 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 7,28 - 7,33 (m, 2 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H) 12,38 (br. s., 1 H)

[3006]

Ejemplo 75

4-(2-metoxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3007]



[3008]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,47 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,76 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(2-metoxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,22 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,087 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,074 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,058 g, 23%).

[3009]

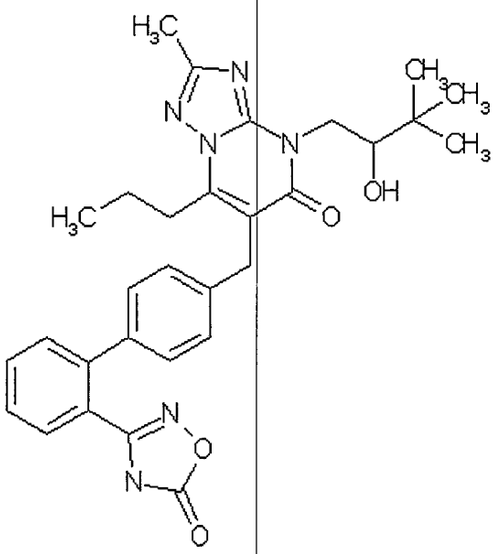
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 - 0,99 (m, 12 H) 1,47 - 1,64 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,88 - 2,99 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,42 (dd, J = 9,5, 3,1 Hz, 1 H) 3,93 - 4,00 (m, 2 H) 4,08 (dd, J = 13,4, 2,8 Hz, 1 H) 4,34 (dd, J = 13,4, 9,6 Hz, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,46 - 7,60 (m, 2 H) 7,61 - 7,75 (m, 2 H) 12,37 (br. s., 1 H)

[3010]

Ejemplo 76

4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3011]



[3012]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,6 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,5 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3,3-dimetilbutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,9 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera

saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,29 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,25 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). El fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 7,5 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,59 g, 72%).

[3013]

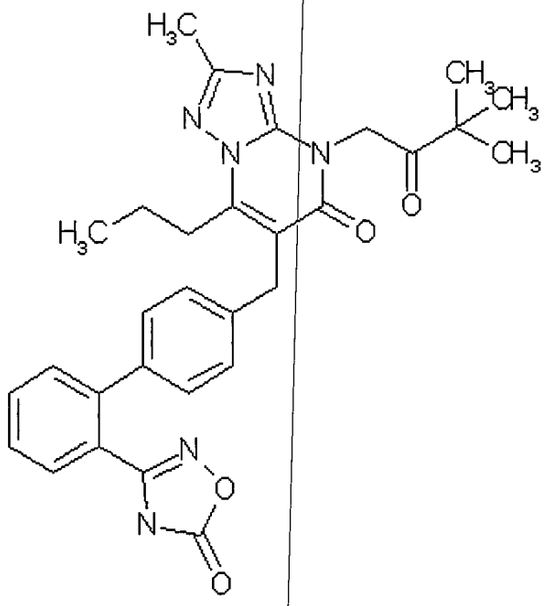
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 - 0,97 (m, 12 H), 1,48 - 1,63 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,81 - 2,96 (m, 2 H), 3,66 - 3,76 (m, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,97 - 4,06 (m, 1 H), 4,26 (dd, J = 12,9, 10,3 Hz, 1 H), 4,70 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,44 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 12,39 (br. s., 1 H)

[3014]

Ejemplo 77

4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3015]



[3016]

Una mezcla de 4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,52 g), reactivo de Dess-Martin (0,81 g) y acetonitrilo (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio-pentahidrato se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,43 g, 85%).

[3017]

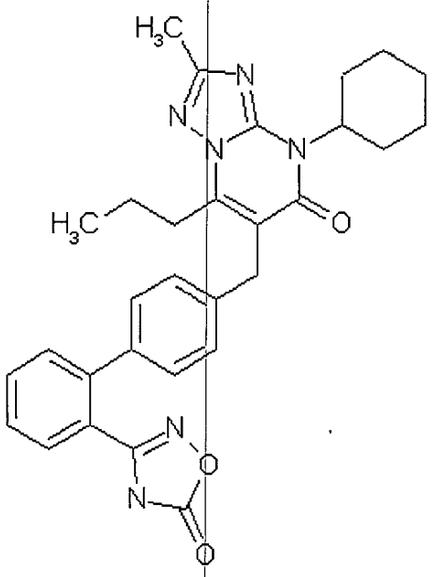
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,22 (s, 9 H), 1,48 - 1,64 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,94 (dd, J = 9,0, 6,6 Hz, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 7,25 (q, J = 8,4 Hz, 4 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,63 - 7,72 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

[3018]

Ejemplo 78

4-ciclohexil-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3019]



[3020]

A una solución (10 mL) de 4'-{4-(ciclohex-2-en-1-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil}bifenil-2-carbonitrilo (0,59 g) en acetato de etilo se añadió paladio-carbón al 10% (con agua al 50%, 0,1 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, el material insoluble se filtró a través de celite y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,1 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,8 g) y dimetilsulfóxido (5 mL), que se había agitando a 40 °C durante 30 min previamente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,21 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,18 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,35 g, 62%).

642

[3021]

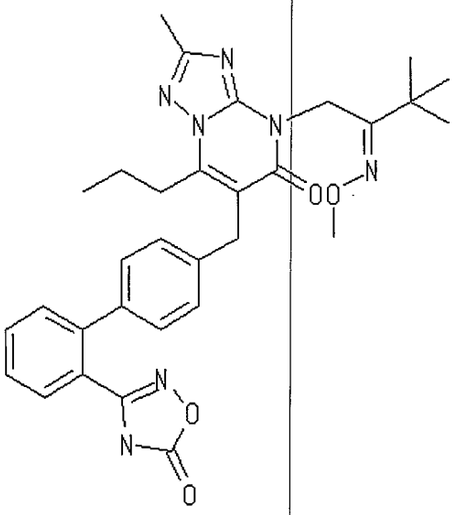
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,10 - 1,44 (m, 3 H), 1,46 - 1,58 (m, 2 H), 1,58 - 1,71 (m, 3 H), 1,75 - 1,89 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,41 - 2,56 (m, 2 H), 2,83 - 2,94 (m, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 4,77 - 4,93 (m, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 2 H), 7,25 - 7,32 (m, 2 H), 7,46 - 7,60 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

[3022]

Ejemplo 79

4-[(2Z)-2-(metoxiimino)-3,3-dimetilbutil]-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3023]



[3024]

Una mezcla de 4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), (clorhidrato de aminooxi)metano (0,93 g) y piridina (10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,16 g, 49%).

[3025]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,17 (s, 9 H), 1,44 - 1,61 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,85 - 2,98

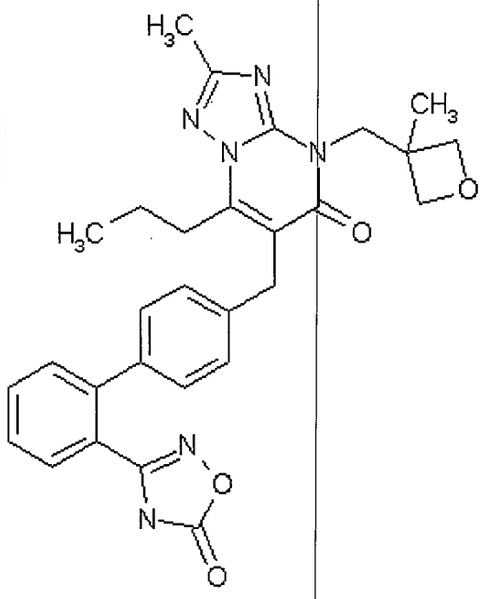
(m, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 7,16 - 7,31 (m, 4 H), 7,45 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

[3026]

Ejemplo 80

2-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3027]



[3028]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,67 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({2-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,12 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,11 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y

el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,079 g, 23%).

[3029]

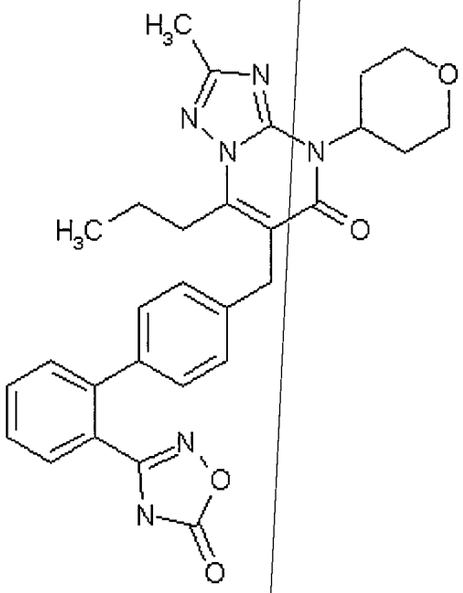
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,45 - 1,63 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,87 - 2,95 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,14 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,18 - 7,24 (m, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

[3030]

Ejemplo 81

2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3031]



[3032]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,83 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,3 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,37 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10

mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,16 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,13 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,23 g, 55%).

[3033]

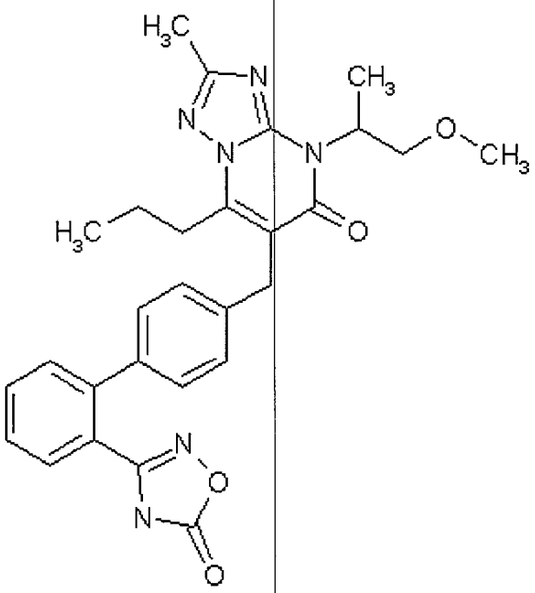
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 - 1,63 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 2,66 - 2,93 (m, 4 H), 3,43 (t, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,90 - 4,02 (m, 4 H), 5,05 - 5,20 (m, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,45 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

[3034]

Ejemplo 82

4-(2-metoxi-1-metiletil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3035]



[3036]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,3 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(2-metoxi-1-metiletil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-

dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,63 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,27 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,23 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,39 g, 55%).

[3037]

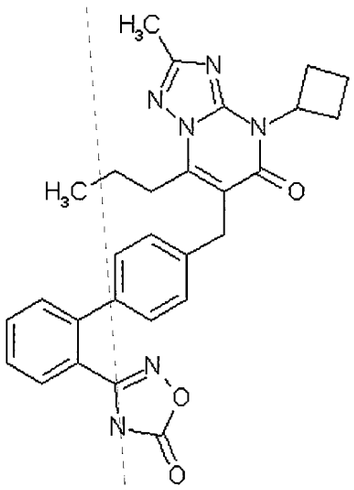
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,47 - 1,60 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,82 - 2,96 (m, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 3,57 (dd, J = 10,0, 5,5 Hz, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,16 (t, J = 9,7 Hz, 1 H), 5,29 (br. s., 1 H), 7,19 - 7,31 (m, 4 H), 7,44 - 7,58 (m, 2 H), 7,60 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

[3038]

Ejemplo 83

4-ciclobutil-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3039]



[3040]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,4 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,2 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-[(4-ciclobutil-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0,58 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,26 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,22 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,38 g, 57%).

[3041]

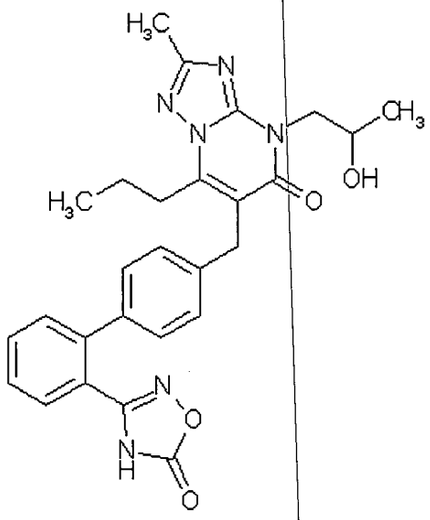
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 - 1,61 (m, 2 H), 1,68 - 1,97 (m, 2 H), 2,08 - 2,25 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,81 - 2,94 (m, 2 H), 3,03 - 3,19 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 5,32 - 5,51 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,24 - 7,34 (m, 2 H), 7,44 - 7,59 (m, 2 H), 7,60 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (br. s., 1 H)

[3042]

Ejemplo 84

4-(2-hidroxipropil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3043]



[3044]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,6 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,5 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3,3-dimetilbutil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,9 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,29 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,25 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). El fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 7,5 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el

compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,59 g, 72%).

[3045]

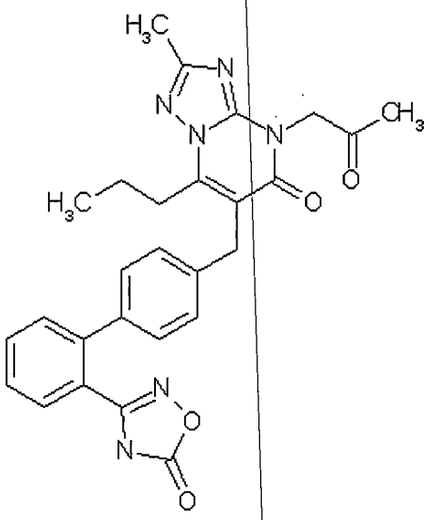
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,09 (d, J = 5,8 Hz, 3 H), 1,47 - 1,62 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,84 - 2,93 (m, 2 H), 3,86 - 3,97 (m, 3 H), 4,09 - 4,20 (m, 2 H), 4,83 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 2 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 12,38 (s, 1 H)

[3046]

Ejemplo 85

2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3047]



[3048]

Una mezcla de 4-(2-hidroxipropil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,42 g), reactivo de Dess-Martin (0,71 g) y acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio-pentahidrato se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

650

sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,26 g, 62%).

[3049]

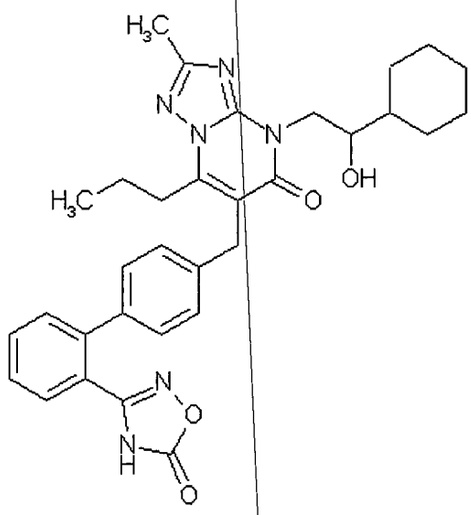
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,45 - 1,63 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,88 - 3,00 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 7,19 - 7,32 (m, 4 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 12,38 (br. s., 1 H)

[3050]

Ejemplo 86

4-(2-ciclohexil-2-hidroxietil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3051]



[3052]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,1 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-2-ciclohexiletil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,76 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol

(0,24 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,2 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). El fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 3,1 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,6 g, 86%).

[3053]

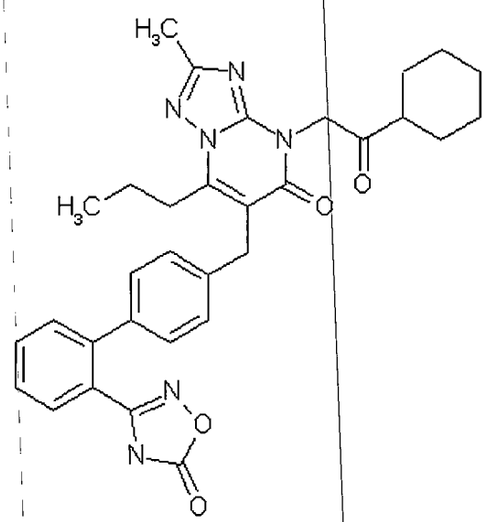
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,03 - 1,90 (m, 13 H), 2,34 (s, 3 H), 2,83 - 2,95 (m, 2 H), 3,74 - 3,86 (m, 1 H), 3,91 - 4,07 (m, 3 H), 4,15 - 4,25 (m, 1 H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 12,38 (br. s., 1 H)

[3054]

Ejemplo 87

4-(2-ciclohexil-2-oxoetil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3055]



[3056]

Una mezcla de 4-(2-ciclohexil-2-hidroxietil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,6 g), reactivo de Dess-Martin (0,89 g) y acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio-pentahidrato se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,52 g, 87%).

[3057]

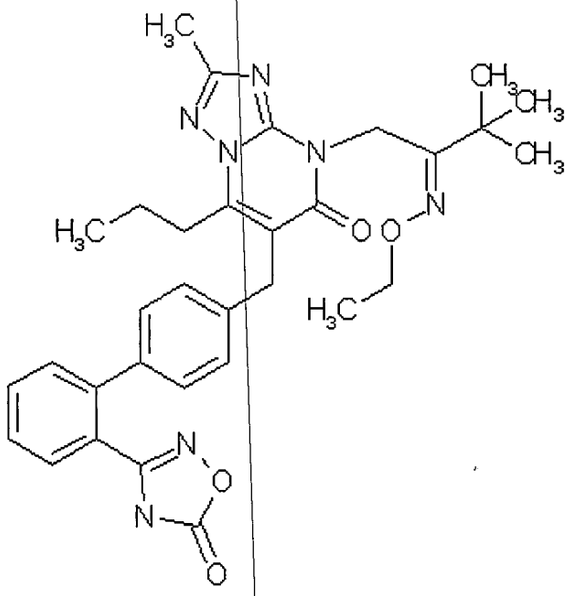
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,09 - 1,40 (m, 5 H), 1,47 - 1,66 (m, 3 H), 1,68 - 1,78 (m, 2 H), 1,84 - 1,98 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,58 - 2,73 (m, 1 H), 2,87 - 2,98 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 7,17 - 7,31 (m, 4 H), 7,45 - 7,58 (m, 2 H), 7,60 - 7,72 (m, 2 H), 12,37 (br. s., 1 H)

[3058]

Ejemplo 88

4-[(2E)-2-(etoxiimino)-3,3-dimetilbutil]-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3059]



[3060]

Una mezcla de 4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), clorhidrato de (aminooxi)etano (1,1 g) y piridina (10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,16 g, 49%).

[3061]

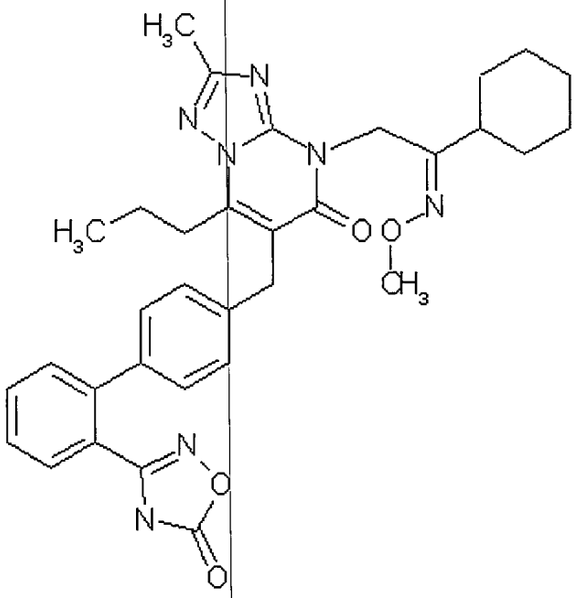
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,56 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,19 (s, 9 H) 1,43 - 1,57 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 2,82 - 2,95 (m, 2 H) 3,60 (q, J = 7,0 Hz, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 4,89 (s, 2 H) 7,18 - 7,30 (m, 4 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,60 - 7,73 (m, 2 H) 12,37 (s, 1 H)

[3062]

Ejemplo 89

4-[(2Z)-2-ciclohexil-2-(metoxiimino)etil]-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3063]



[3064]

Una mezcla de 4-(2-ciclohexil-2-oxoetil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,25 g), (clorhidrato de aminooxi)metano (0,74 g) y piridina (10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,067 g, 26%).

[3065]

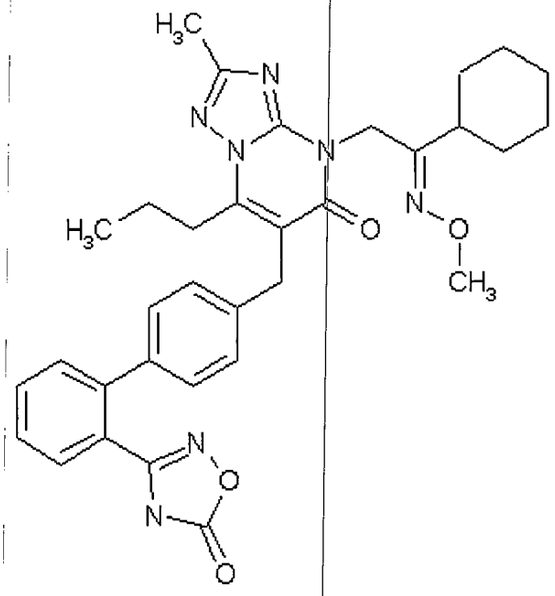
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 - 1,27 (m, 8 H), 1,47 - 1,67 (m, 7 H), 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,86 - 3,01 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,93 (s, 2 H), 7,15 - 7,29 (m, 4 H), 7,43 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 12,38 (s, 1 H)

[3066]

Ejemplo 90

4-[(2E)-2-ciclohexil-2-(metoxiimino)etil]-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3067]



[3068]

Una mezcla de 4-(2-ciclohexil-2-oxoetil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,25 g), (clorhidrato de aminooxi)metano (0,74 g) y piridina (10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,066 g, 26%).

[3069]

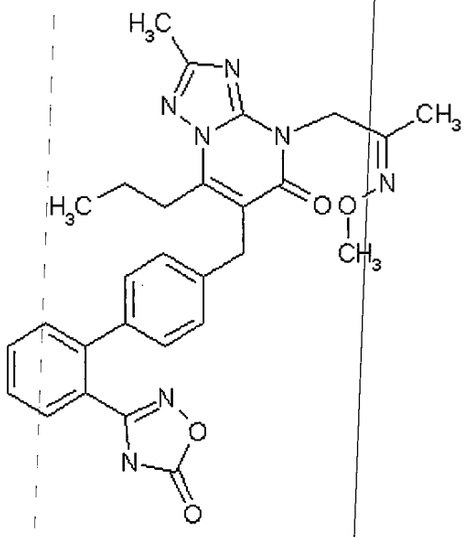
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,17 - 1,59 (m, 7 H), 1,61 - 1,81 (m, 5 H), 2,34 (s, 3 H), 2,86 - 3,02 (m, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 3,96 (s, 2 H), 4,84 (s, 2 H), 7,17 - 7,29 (m, 4 H), 7,44 - 7,59 (m, 2 H), 7,60 - 7,73 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

[3070]

Ejemplo 91

4-[(2Z)-2-(metoxiimino)propil]-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3071]



[3072]

Una mezcla de 2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,2 g), (clorhidrato de aminooxi)metano (0,67 g) y piridina (10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,016 g, 8%).

[3073]

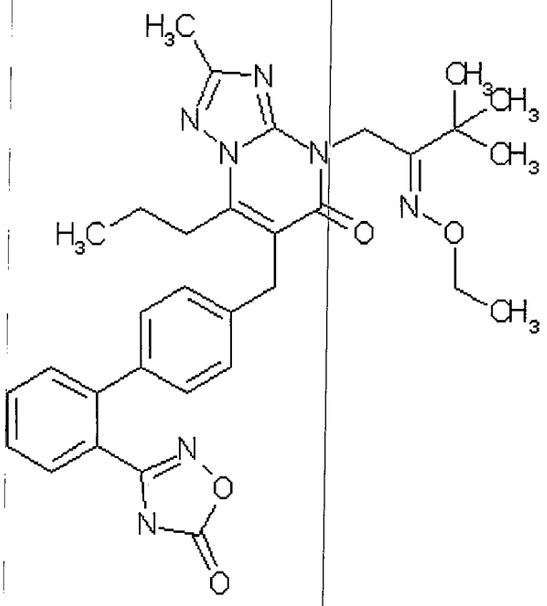
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 - 1,64 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 2,87 - 2,98 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,33 (m, 2 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 12,38 (br. s., 1 H)

[3074]

Ejemplo 92

4-[(2E)-2-(etoxiimino)-3,3-dimetilbutil]-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3075]



[3076]

Una mezcla de 4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), clorhidrato de (aminooxi)etano (1,1 g) y piridina (10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,024 g, 7%).

[3077]

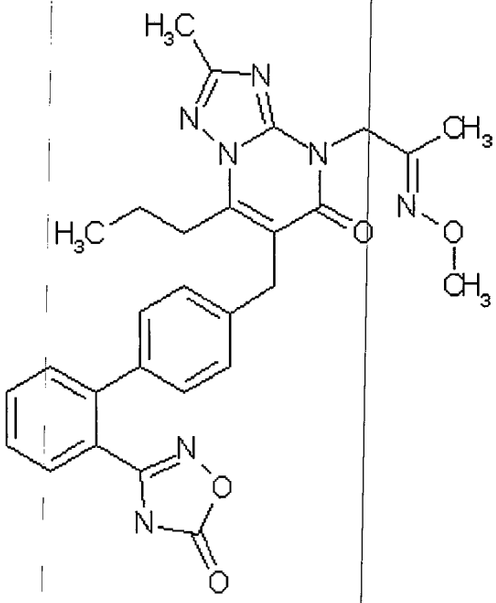
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83 - 0,93 (m, 6 H), 1,27 (s, 9 H), 1,44 - 1,61 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,87 - 2,96 (m, 2 H), 3,66 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,88 (s, 2 H), 7,16 - 7,29 (m, 4 H), 7,45 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H)

[3078]

Ejemplo 93

4-[(2E)-2-(metoxiimino)propil]-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3079]



[3080]

Una mezcla de 2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,2 g), (clorhidrato de aminooxi)metano (0,67 g) y piridina (10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,071 g, 34%).

[3081]

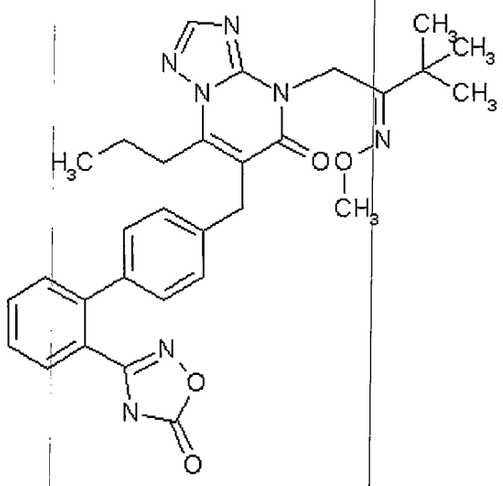
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,46 - 1,65 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,83 - 2,97 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,96 (s, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 7,17 - 7,32 (m, 4 H), 7,52 (dd, J = 16,8, 7,4 Hz, 2 H), 7,60 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (br. s., 1 H)

[3082]

Ejemplo 94

4-[(2Z)-2-(metoxiimino)-3,3-dimetilbutil]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3083]



[3084]

Una mezcla de 4-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,1 g), (clorhidrato de aminooxi)metano (0,32 g) y piridina (5 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,022 g, 21%).

[3085]

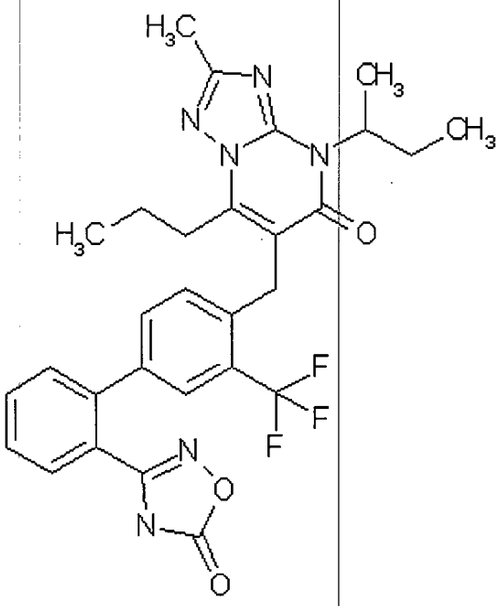
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,15 (s, 9 H), 1,45 - 1,61 (m, 2 H), 2,90 - 3,05 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 4,96 (s, 2 H), 7,19 - 7,32 (m, 4 H), 7,52 (dd, J = 17,6, 7,8 Hz, 2 H), 7,59 - 7,73 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 12,37 (br. s., 1 H)

[3086]

Ejemplo 95

2-metil-4-(1-metilpropil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3087]



[3088]

Una mezcla de 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (1,84 g) y 5-metil-N-(1-metilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,4 g) se agitó bajo irradiación de microondas a 250 °C durante 15 min. El residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en dimetilsulfóxido (5 mL) y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,8 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,3 g) y dimetilsulfóxido (10 mL), que se había agitando previamente a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,15 g) y luego con 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,13 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,26 g, 32%).

[3089]

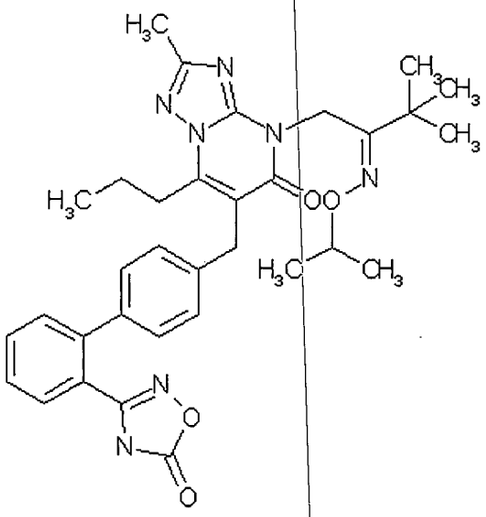
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,76 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,45 - 1,66 (m, 5 H), 1,77 - 1,91 (m, 1 H), 2,08 - 2,26 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,73 - 2,85 (m, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 4,89 - 5,08 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,53 - 7,77 (m, 5 H), 12,47 (br. s., 1 H)

[3090]

Ejemplo 96

4-{(2Z)-3,3-dimetil-2-[(1-metiletoxi)imino]butil}-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3091]



[3092]

Una mezcla de 2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), clorhidrato de 2-(aminooxi)propano (0,93 g) y piridina (10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,11 g, 33%).

[3093]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,62 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,21 (s, 9 H), 1,44 - 1,57 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 3,26 - 3,36 (m, 1 H),

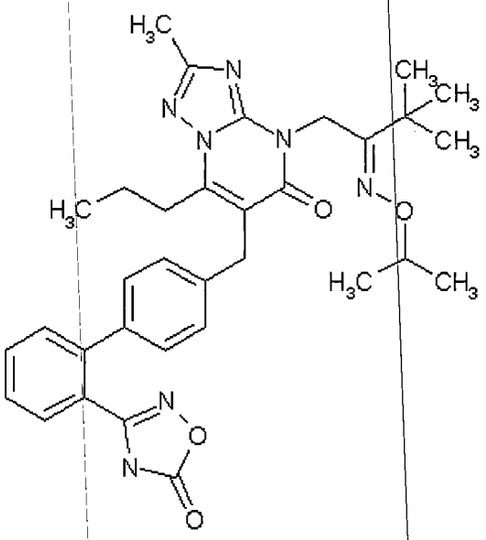
3,93 (s, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 7,15 - 7,30 (m, 4 H), 7,44 - 7,58 (m, 2 H), 7,60 - 7,72 (m, 2 H), 12,38 (br. s., 1 H)

[3094]

Ejemplo 97

4-{(2E)-3,3-dimetil-2-[(1-metiletoxi)imino]butil}-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3095]



[3096]

Una mezcla de 2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), clorhidrato de 2-(aminooxi)propano (0,93 g) y piridina (10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,017 g, 5%).

[3097]

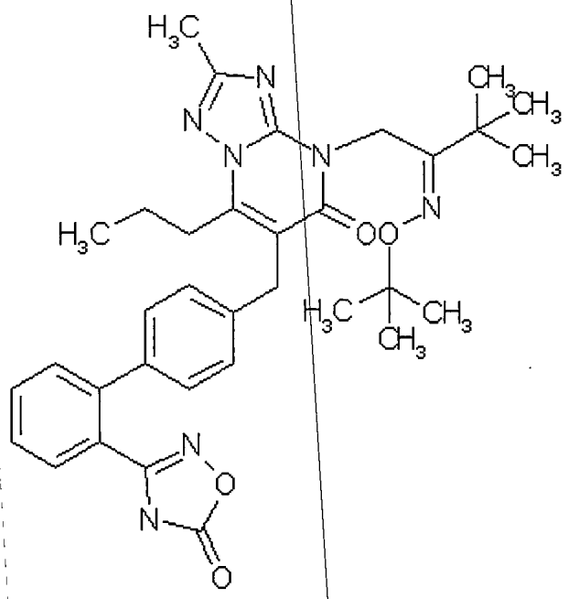
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83 - 0,92 (m, 9 H), 1,27 (s, 9 H), 1,44 - 1,58 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,85 - 2,96 (m, 2 H), 3,66 - 3,81 (m, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,88 (s, 2 H), 7,17 - 7,28 (m, 4 H), 7,45 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (br. s., 1 H)

[3098]

Ejemplo 98

4-[(2Z)-2-(ter-butoxiimino)-3,3-dimetilbutil]-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3099]



[3100]

Una mezcla de 2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), clorhidrato de 2-(aminooxi)-2-metilpropano (1,1 g) y piridina (10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales amorfos incoloros (0,074 g, 22%).

[3101]

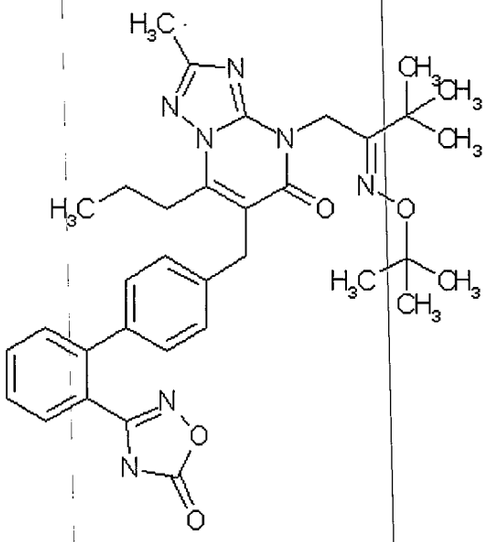
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,76 (s, 9 H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,22 (s, 9 H), 1,44 - 1,57 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,82 - 2,94 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 4,84(s, 2 H), 7,16 - 7,30 (m, 4 H), 7,44 - 7,58 (m, 2 H), 7,60 - 7,71 (m, 2 H), 12,37 (br. s., 1 H)

[3102]

Ejemplo 99

4-[(2E)-2-(ter-butoxiimino)-3,3-dimetilbutil]-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3103]



[3104]

Una mezcla de 2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,3 g), clorhidrato de 2-(aminooxi)-2-metilpropano (1,1 g) y piridina (10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales amorfos incoloros (0,069 g, 20%).

[3105]

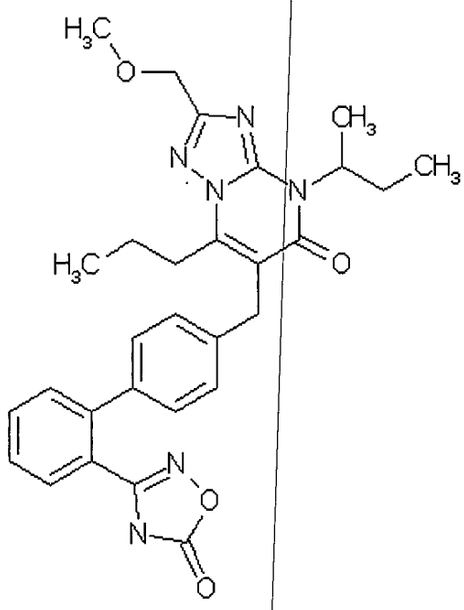
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (s, 9 H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,26 (s, 9 H), 1,44 - 1,63 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,86 - 2,99 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 4,88 (s, 2 H), 7,14 - 7,32 (m, 4 H), 7,44 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 12,39 (br. s., 1 H)

[3106]

Ejemplo 100

2-(metoximetil)-4-(1-metilpropil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3107]



[3108]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,45 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,73 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[2-(metoximetil)-4-(1-metilpropil)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,2 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,072 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,084 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,11 g, 49%).

[3109]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,46 - 1,61 (m, 5 H) 1,81 - 1,95 (m, 1 H) 2,07 - 2,24 (m, 1 H) 2,87 - 2,95 (m, 2 H) 3,32 (s, 4 H) 3,36 (s, 3 H) 3,96 (s, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 4,95 - 5,11 (m, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,27

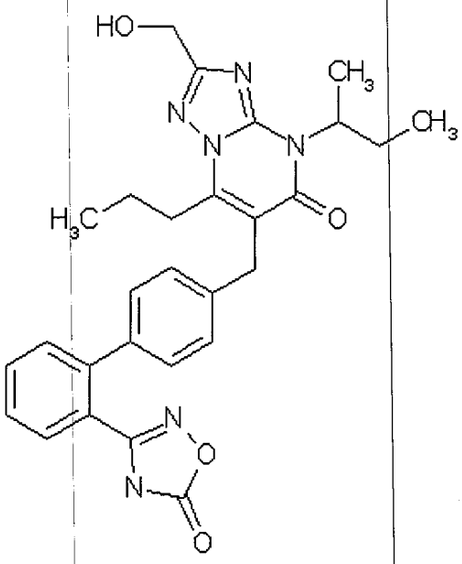
- 7,31 (m, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 12,37 (s, 1 H)

[3110]

Ejemplo 101

2-(hidroximetil)-4-(1-metilpropil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3111]



[3112]

Una mezcla de 2-(metoximetil)-4-(1-metilpropil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,07 g), tribromuro de boro (solución 1,0 M de diclorometano, 0,4 mL) y diclorometano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,02 g, 29%).

[3113]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,76 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,48 - 1,61 (m, 5 H) 1,80 - 1,94 (m, 1 H) 2,09 - 2,27 (m, 1 H) 2,85 - 2,97 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 4,50 (d, J = 6,0 Hz, 2 H) 4,95 - 5,09 (m, 1 H) 5,45 (t, J = 6,1

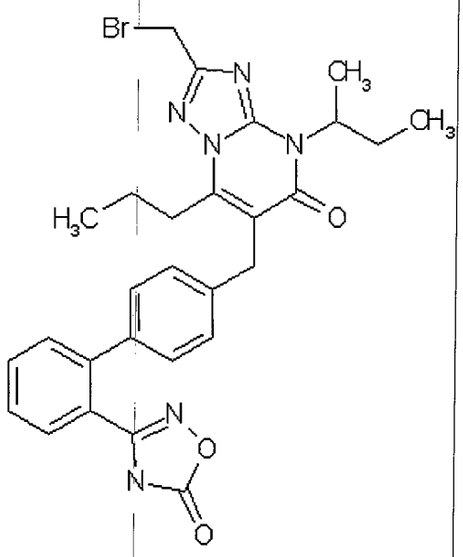
Hz, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 4 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,74 (m, 2 H) 12,37 (s, 1 H)

[3114]

Ejemplo 102

2-(bromometil)-4-(1-metilpropil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3115]



[3116]

Una mezcla de 2-(metoximetil)-4-(1-metilpropil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,07 g), tribromuro de boro (solución 1,0 M de diclorometano, 0,4 mL) y diclorometano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,013 g, 2%).

[3117]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,47 - 1,61 (m, 5 H), 1,79 - 1,93 (m, 1 H), 2,05 - 2,24 (m, 1 H), 2,81 - 2,96 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 4,92 - 5,08 (m, 1 H), 7,19 - 7,33 (m, 4

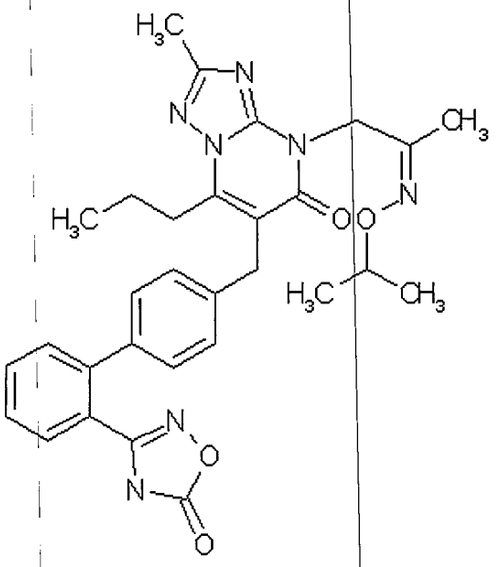
H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,74 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

[3118]

Ejemplo 103

2-metil-4-{(2Z)-2-[(1-metiletoxi)imino]propil}-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3119]



[3120]

Una mezcla de 2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,4 g), clorhidrato de 2-(aminooxi)propano (1,8 g) y piridina (10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,059 g, 11%).

[3121]

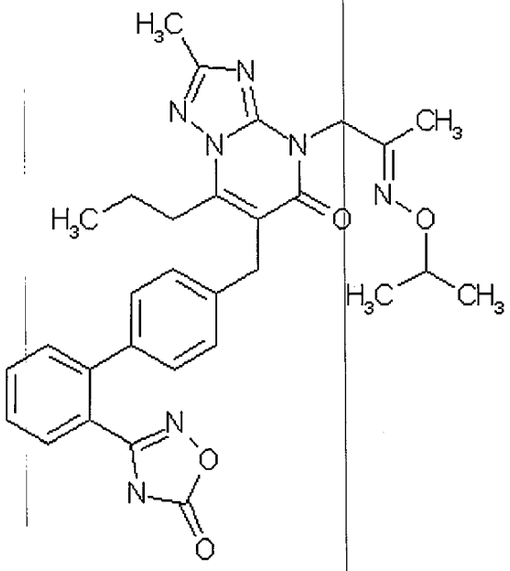
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,10 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,47 - 1,60 (m, 2 H), 1,63 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,10 - 4,25 (m, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 7,18 - 7,33 (m, 4 H), 7,44 - 7,60 (m, 2 H), 7,58 - 7,74 (m, 2 H), 12,38 (br. s., 1 H)

[3122]

Ejemplo 104

2-metil-4-{(2E)-2-[(1-metiletoxi)imino]propil}-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3123]



[3124]

Una mezcla de 2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-(2-oxopropil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,4 g), clorhidrato de 2-(aminooxi)propano (1,8 g) y piridina (10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,2 g, 36%).

[3125]

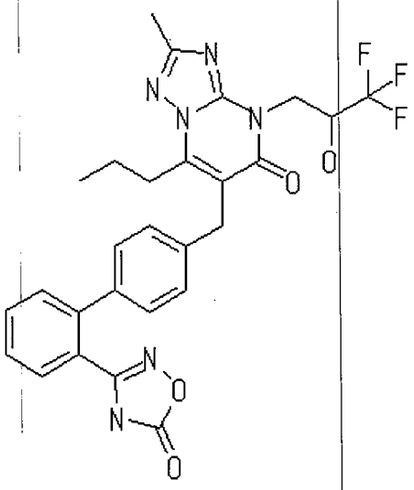
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,46 - 1,59 (m, 2 H), 1,80 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,86 - 2,97 (m, 2 H), 3,90 - 4,05 (m, 3 H), 4,81 (s, 2 H), 7,15 - 7,33 (m, 4 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 12,37 (s, 1 H)

[3126]

Ejemplo 105

2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3127]



[3128]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,6 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2,6 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,76 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,025 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,21 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,41 g, 49%).

[3129]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,44 - 1,62 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,83 - 3,02 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,20 (dd, J = 13,4, 4,0 Hz, 1 H), 4,38 - 4,49 (m, 1 H),

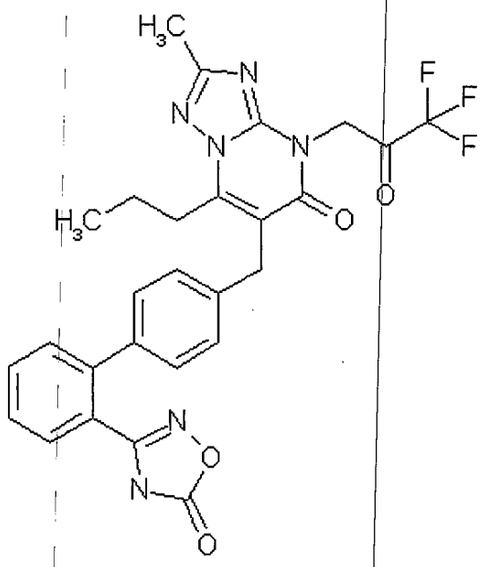
4,61 (br. s., 1 H), 6,59 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 7,15 - 7,32 (m, 4 H), 7,52 (dd, J = 17,0, 7,5 Hz, 2 H), 7,60 - 7,72 (m, 2 H), 12,39 (br. s., 1 H)

[3130]

Ejemplo 106

2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil-4-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3131]



[3132]

Una mezcla de 2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,41 g), reactivo de Dess-Martin (0,47 g) y acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio-pentahidrato se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,18 g, 43%).

[3133]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 - 1,61 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,85 - 2,97 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 2

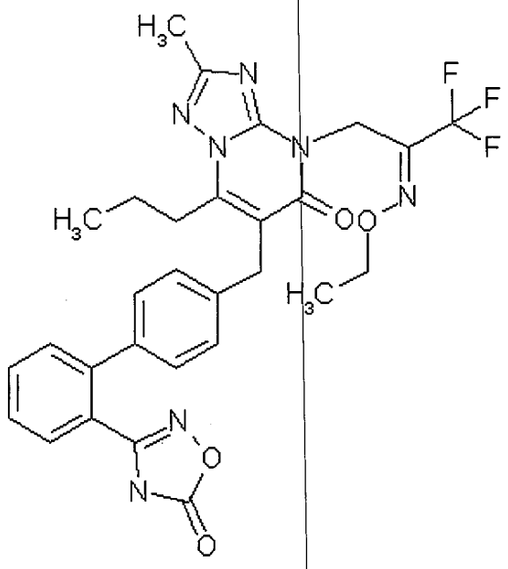
H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 12,39 (br. s., 1 H)

[3134]

Ejemplo 107

4-[(2E)-2-(etoxiimino)-3,3,3-trifluoropropil]-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3135]



[3136]

Una mezcla de 2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil-4-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,14 g), 2-clorhidrato de (aminooxi)etano (0,37 g) y piridina (5 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,041 g, 28%).

[3137]

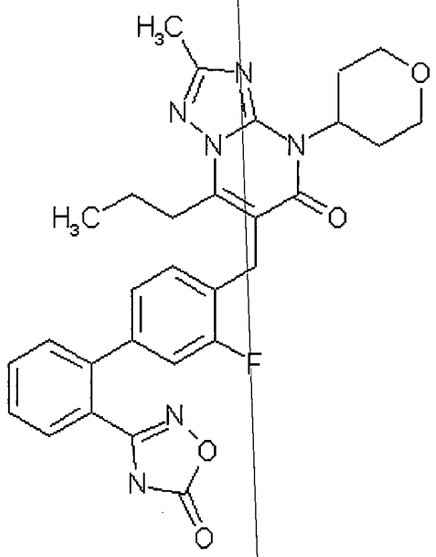
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,98 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,44 - 1,59 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,85 - 3,00 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 7,17 - 7,28 (m, 4 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,59 - 7,73 (m, 2 H), 12,36 (br. s., 1 H)

[3138]

Ejemplo 108

6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-2-metil-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3139]



[3140]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,92 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,5 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-{[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,43 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,17 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,15 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,23 g, 49%).

[3141]

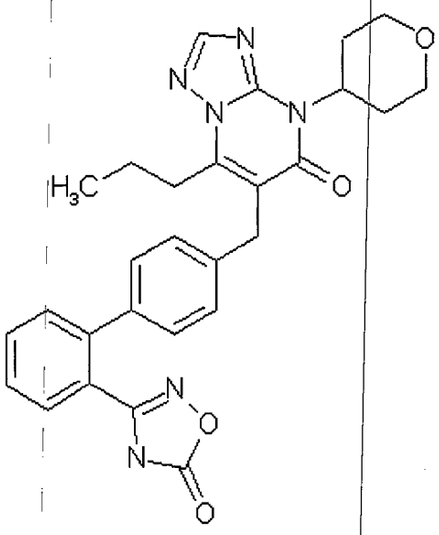
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,51 - 1,63 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 2,64 - 2,83 (m, 2 H), 2,88 (dd, J = 9,1, 6,4 Hz, 2 H), 3,42 (t, J = 11,4 Hz, 2 H), 3,87 - 4,01 (m, 4 H), 4,99 - 5,20 (m, 1 H), 6,98 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,10 - 7,29 (m, 2 H), 7,56 (dd, J = 16,7, 7,2 Hz, 2 H), 7,63 - 7,77 (m, 2 H), 12,44 (s, 1 H)

[3142]

Ejemplo 109

6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3143]



[3144]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,69 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,3 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,13 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,11 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y

luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,19 g, 56%).

[3145]

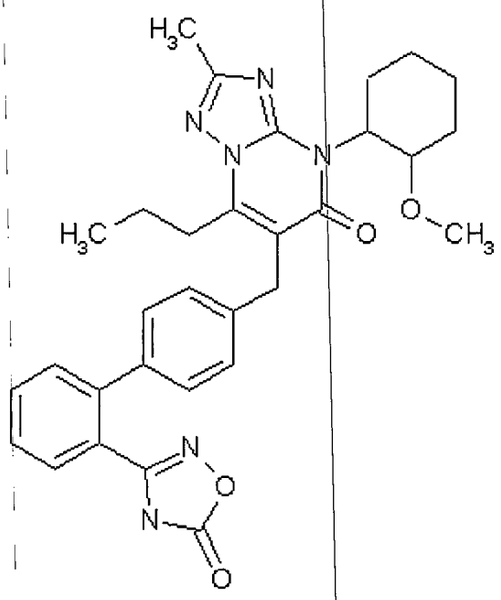
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,47 - 1,67 (m, 4 H), 2,68 - 2,86 (m, 2 H), 2,88 - 2,99 (m, 2 H), 3,43 (t, J = 11,4 Hz, 2 H), 3,92 - 4,02 (m, 4 H), 5,10 - 5,26 (m, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 2 H), 7,27 - 7,38 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 17,4, 6,8 Hz, 2 H), 7,63 - 7,73 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H)

[3146]

Ejemplo 110

4-(2-metoxiciclohexil)-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3147]



[3148]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,59 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,92 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(2-metoxiciclohexil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,27 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,11 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,09 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,16 g, 53%).

[3149]

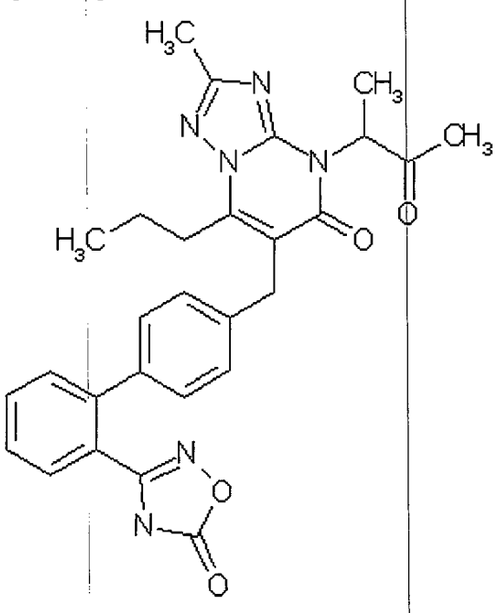
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,21 - 1,62 (m, 6 H), 1,78 (dd, J = 32,0, 10,4 Hz, 2 H), 2,03 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,91 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,22 - 3,40 (m, 1 H), 3,61 (br. s., 1 H), 3,83 - 4,04 (m, 2 H), 4,76 (d, J = 12,9 Hz, 1 H), 7,17 - 7,33 (m, 4 H), 7,52 (dd, J = 17,2, 7,4 Hz, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 12,37 (br. s., 1 H)

[3150]

Ejemplo 111

2-metil-4-(1-metil-2-oxopropil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3151]



[3152]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (2,7 g), hidrógeno-carbonato de sodio (4,4 g) y dimetilsulfóxido (25 mL) se agitó a 50 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-1-metilpropil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (1,5 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,51 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,43 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL). El fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 6,6 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice se disolvió en acetonitrilo (20 mL), reactivo de Dess-Martin (1,1 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y tiosulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recristalizó en acetona y hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,5 g, 37%).

[3153]

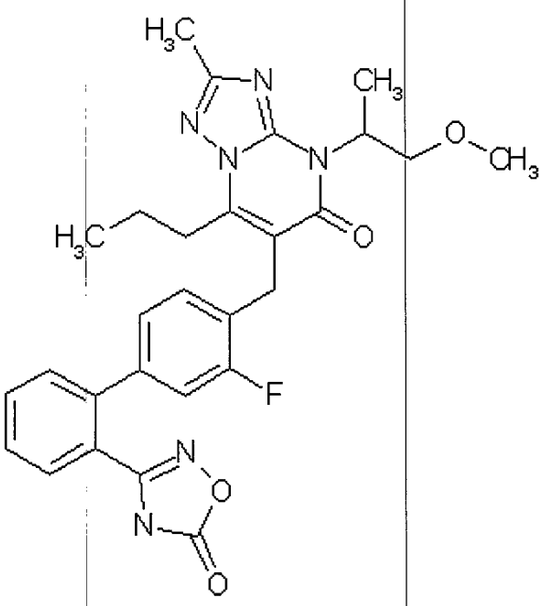
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,48 - 1,63 (m, 5 H), 2,08 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,86 - 2,99 (m, 2 H), 5,36 (q, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,26 - 7,34 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 12,37 (br. s., 1 H)

[3154]

Ejemplo 112

6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-(2-metoxi-1-metiletil)-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3155]



[3156]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,62 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,99 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-{[4-(2-metoxi-1-metiletil)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,28 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,12 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,097 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con

solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,15 g, 49%).

[3157]

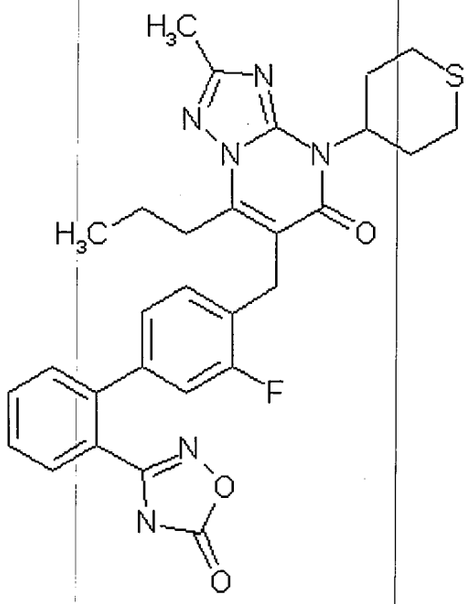
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,49 - 1,63 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,83 - 2,95 (m, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,51 - 3,60 (m, 1 H) 3,93 (s, 2 H) 5,16 - 5,40 (m, 1 H) 7,00 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H) 7,11 - 7,24 (m, 2 H) 7,51 - 7,64 (m, 2 H) 7,62 - 7,77 (m, 2 H) 12,45 (br. s., 1 H)

[3158]

Ejemplo 113

6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-2-metil-7-propil-4-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3159]



[3160]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,1 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,8 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-{[2-metil-5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,54 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se

lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,21 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,18 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,41 g, 68%).

[3161]

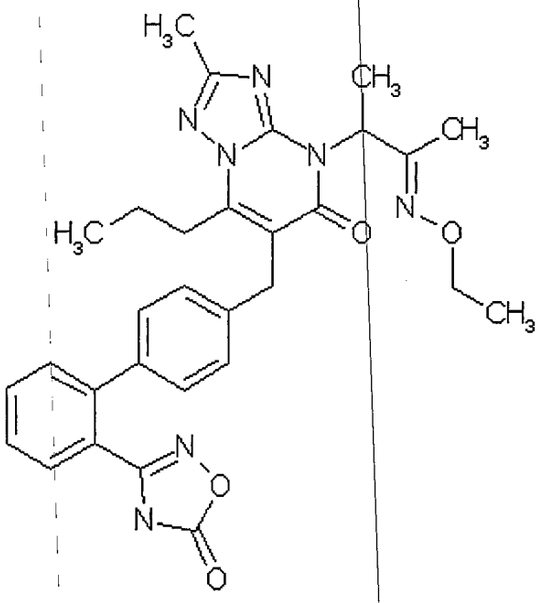
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 - 1,64 (m, 2 H), 1,87 - 1,99 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,63 - 2,96 (m, 8 H), 3,92 (s, 2 H), 4,85 (br. s., 1 H), 6,98 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 - 7,63 (m, 2 H), 7,64 - 7,74 (m, 2 H), 12,45 (s, 1 H)

[3162]

Ejemplo 114

4-[(2E)-2-(etoxiimino)-1-metilpropil]-2-metil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3163]



[3164]

Una mezcla de 2-metil-4-(1-metil-2-oxopropil)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,2 g), clorhidrato de (aminooxi)etano (0,76 g) y piridina (5 mL) se agitó a 100 °C durante 48 h. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,14 g, 66%).

[3165]

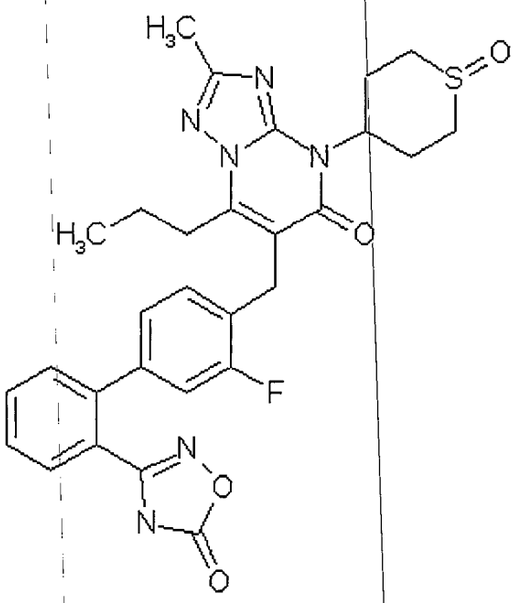
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,47 - 1,58 (m, 2 H), 1,61 - 1,69 (m, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 2,85 - 2,95 (m, 2 H), 3,88 - 4,04 (m, 4 H), 5,61 (q, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,17 - 7,30 (m, 4 H), 7,46 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 12,38 (br. s., 1 H)

[3166]

Ejemplo 115

6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-2-metil-4-(1-oxidetetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3167]



[3168]

Una mezcla de 6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-2-metil-7-propil-4-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,35 g), ácido m-cloroperbenzoico (0,22 g), acetonitrilo (15 mL) y dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,18 g, 49%).

[3169]

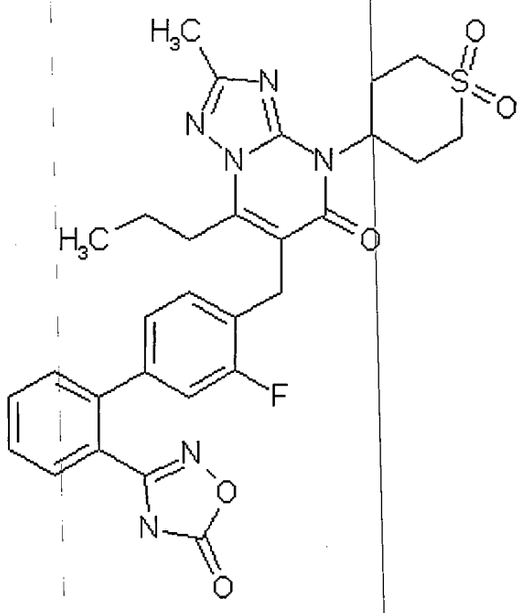
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,48 - 1,62 (m, 2 H), 1,88 - 2,00 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,76 - 2,98 (m, 6 H), 3,29 - 3,44 (m, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 4,98 - 5,19 (m, 1 H), 6,94 - 7,03 (m, 1 H), 7,12 - 7,28 (m, 2 H), 7,49 - 7,61 (m, 2 H), 7,64 - 7,76 (m, 2 H), 12,47 (br. s., 1 H)

[3170]

Ejemplo 116

4-(1,1-dioxidetetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3171]



[3172]

Una mezcla de 6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-2-metil-7-propil-4-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,35 g), ácido m-cloroperbenzoico (0,22 g), acetonitrilo (15 mL) y dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,14 g, 35%).

[3173]

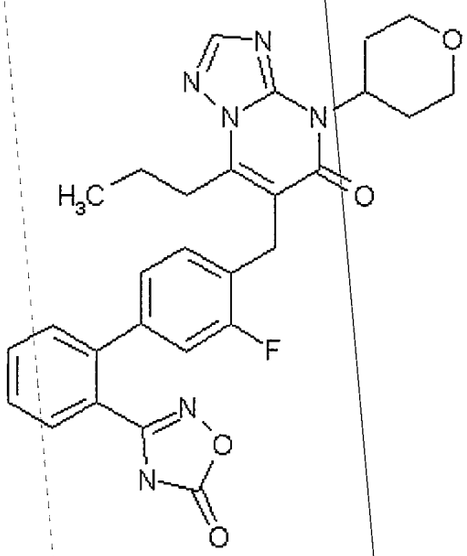
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,47 - 1,63 (m, 2 H) 1,95 - 2,07 (m, 2 H) 2,38 (s, 3 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 3,03 - 3,26 (m, 4 H) 3,40 - 3,54 (m, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 5,17 - 5,31 (m, 1 H) 6,98 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H) 7,16 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1 H) 7,25 (t, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 7,63 - 7,74 (m, 2 H) 12,47 (s, 1 H)

[3174]

Ejemplo 117

6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3175]



[3176]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,3 g), hidrógeno-carbonato de sodio (2 g) y dimetilsulfóxido (10 mL)

se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-{[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,57 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,24 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,2 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,46 g, 72%).

[3177]

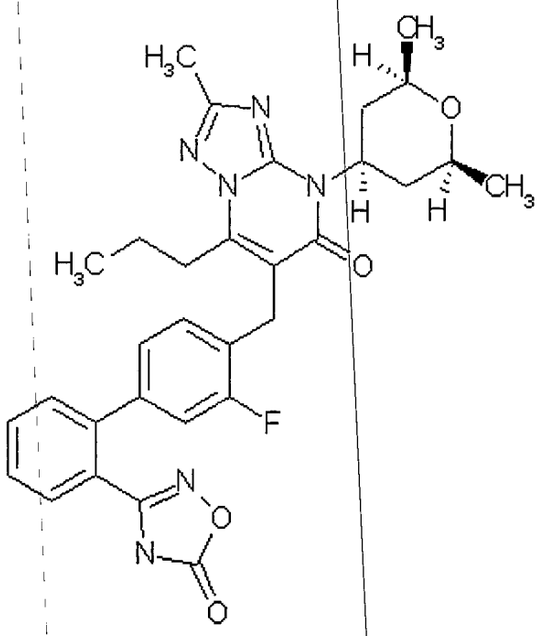
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,50 - 1,66 (m, 4 H), 2,66 - 2,85 (m, 2 H), 2,94 (dd, J = 9,8, 5,8 Hz, 2 H), 3,42 (t, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,87 - 4,01 (m, 4 H), 5,06 - 5,22 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 2 H), 7,64 - 7,76 (m, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 12,47 (br. s., 1 H)

[3178]

Ejemplo 118

4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3179]



[3180]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,67 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,33 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,12 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,11 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,25 g, 68%).

[3181]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 6 H), 1,48 - 1,69 (m, 4 H), 2,25 - 2,40 (m, 5 H), 2,84 - 2,93 (m, 2 H), 3,49 - 3,62 (m, 2H), 3,92 (s, 2 H),

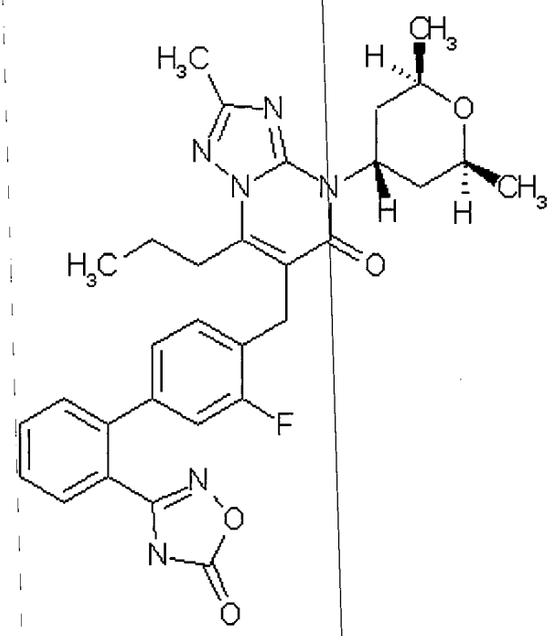
5,03 - 5,21 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 11,0, 1,9 Hz, 1 H), 7,23 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,49 - 7,62 (m, 2 H), 7,64 - 7,75 (m, 2 H), 12,45 (s, 1 H)

[3182]

Ejemplo 119

4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3183]



[3184]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,11 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,17 g) y dimetilsulfóxido (5 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,052 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,02 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,017 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con

solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,035 g, 61%).

[3185]

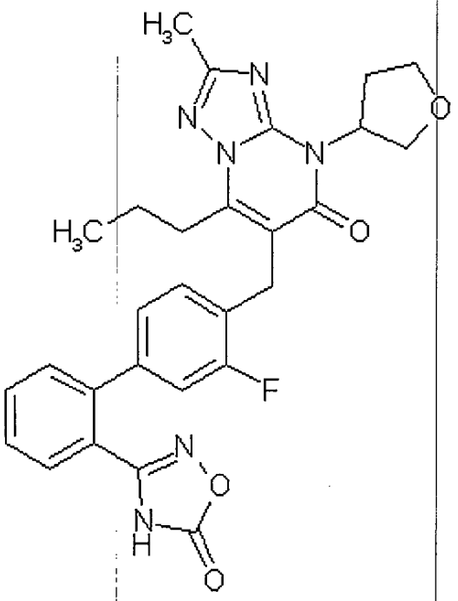
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,46 - 1,60 (m, 4 H), 2,34 - 2,47 (m, 5 H), 2,82 - 2,91 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 4,06 - 4,19 (m, 2 H), 5,17 - 5,29 (m, 1 H), 6,98 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,12 - 7,27 (m, 2 H), 7,50 - 7,62 (m, 2 H), 7,64 - 7,75 (m, 2 H), 12,45 (s, 1 H)

[3186]

Ejemplo 120

6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-2-metil-7-propil-4-(tetrahidrofuran-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3187]



[3188]

Una mezcla de tetrahidrofuran-3-ol (2,5 g), dicromiato de piridinio (16 g), tamices moleculares 4A (16 g) y tetrahidrofurano (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico (200 mL), el material insoluble se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en ácido acético (20 mL), 1H-1,2,4-

triazol-3-amina (1,4 g) y cianoborhidruro de sodio (4,5 g) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y alcohol isopropílico (3:1). El extracto obtenido se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido y 2-[(2'-ciano-3-fluorobifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoato de etilo (0,79 g) se agitó bajo irradiación de microondas a 250 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el residuo obtenido se disolvió en dimetilsulfóxido (5 mL) y la mezcla se añadió a una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,36 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,58 g) y dimetilsulfóxido (5 mL), que se había agitando previamente a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,067 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,057 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,052 g, 0,3%).

[3189]

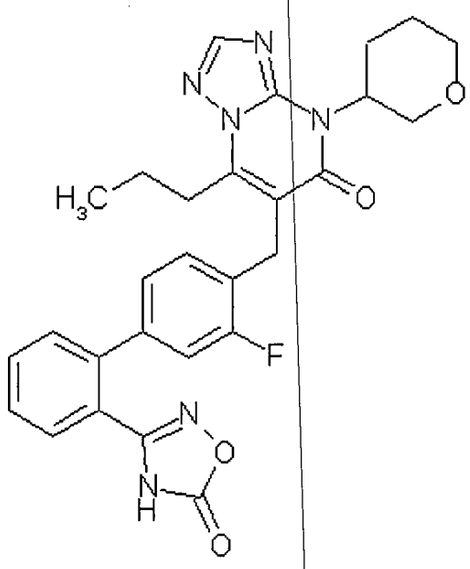
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 - 1,66 (m, 2 H), 2,07 - 2,22 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,41 - 2,48 (m, 1 H), 2,83 - 2,92 (m, 2 H), 3,81 - 3,96 (m, 5 H), 4,09 - 4,20 (m, 1 H), 5,51 - 5,66 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,12 - 7,28 (m, 2 H), 7,51 - 7,62 (m, 2 H), 7,64 - 7,73 (m, 2 H), 12,46 (br. s., 1 H)

[3190]

Ejemplo 121

6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3191]



[3192]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,37 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,6 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 3'-fluoro-4'-{[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,17 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,07 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,059 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,11 g, 56%).

[3193]

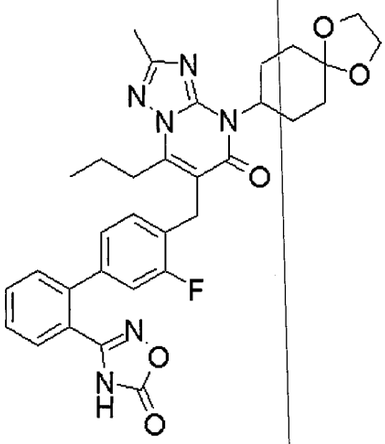
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,48 - 1,63 (m, 2 H), 1,65 - 1,89 (m, 3 H), 2,64 - 2,82 (m, 1 H), 2,87 - 3,00 (m, 2 H), 3,25 - 3,42 (m, 2 H), 3,73 - 3,89 (m, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 4,90 - 5,06 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 - 7,62 (m, 2 H), 7,64 - 7,74 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,46 (br. s., 1 H)

[3194]

Ejemplo 122

4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3195]



[3196]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,62 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2-metil-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}-3'-fluorobifenil-2-carbonitrilo (0,32 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,12 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,098 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,25 g, 75%).

[3197]

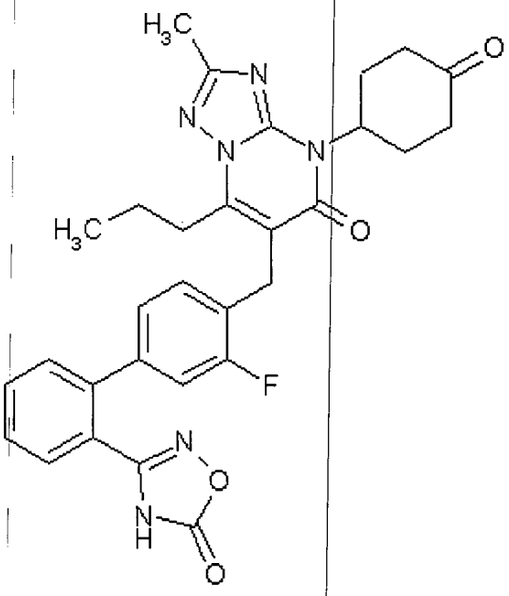
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,50 - 1,82 (m, 8 H), 2,37 (s, 3 H), 2,67 - 2,92 (m, 4 H), 3,81 - 3,96 (m, 6 H), 4,83 - 4,96 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1 H), 7,12 - 7,27 (m, 2 H), 7,50 - 7,63 (m, 2 H), 7,64 - 7,73 (m, 2 H), 12,46 (br. s., 1 H)

[3198]

Ejemplo 123

6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-2-metil-4-(4-oxociclohexil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3199]



[3200]

Una mezcla de 4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,25 g), ácido clorhídrico 6 N (2 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recristalizó en acetato de etilo y hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,18 g, 74%).

[3201]

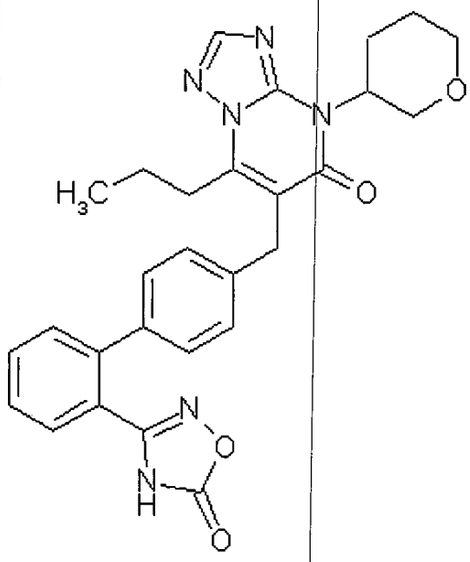
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,48 - 1,62 (m, 2 H), 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 2,24 - 2,39 (m, 5 H), 2,56 - 2,72 (m, 2 H), 2,76 - 2,95 (m, 4 H), 3,94 (s, 2 H), 5,37 - 5,49 (m, 1 H), 6,98 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 11,2, 1,7 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 - 7,62 (m, 2 H), 7,63 - 7,76 (m, 2 H), 12,45 (s, 1 H)

[3202]

Ejemplo 124

6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3203]



[3204]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,66 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,1 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,15 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10

mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,12 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,1 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,057 g, 18%).

[3205]

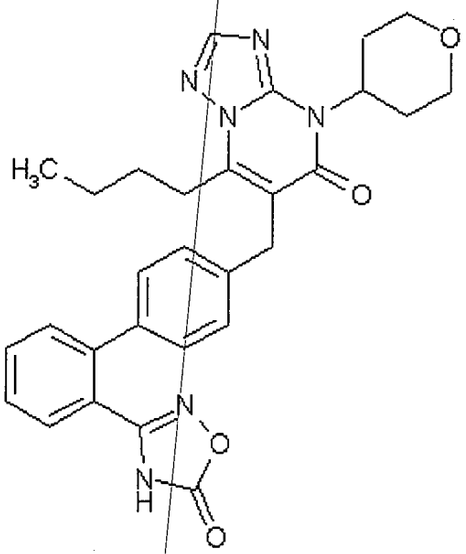
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,45 - 1,60 (m, 2 H), 1,63 - 1,96 (m, 3 H), 2,64 - 2,84 (m, 1 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H), 3,32 - 3,41 (m, 1 H), 3,75 - 3,90 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,22 (t, J = 10,6 Hz, 1 H), 4,92 - 5,07 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 7,53 (dd, J = 16,1, 7,8 Hz, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

[3206]

Ejemplo 125

7-butil-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3207]



[3208]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 7-butil-6-

{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,52 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,22 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,18 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,29 g, 50%).

[3209]

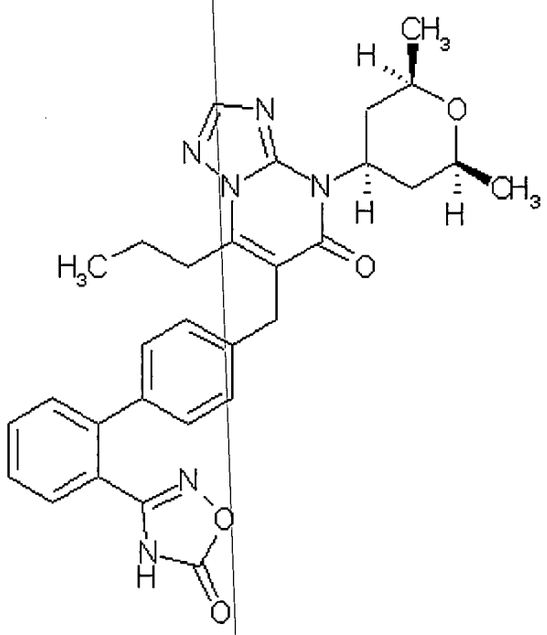
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,29 - 1,41 (m, 2 H), 1,42 - 1,55 (m, 2 H), 1,55 - 1,67 (m, 2 H), 2,65 - 2,87 (m, 2 H), 2,88 - 3,00 (m, 2 H), 3,43 (t, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,93 - 4,04 (m, 4 H), 5,09 - 5,25 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,59 - 7,73 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H)

[3210]

Ejemplo 126

4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3211]



[3212]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (1,2 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,9 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[(2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,54 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,22 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,18 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,41 g, 69%).

[3213]

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,48 - 1,60 (m, 2 H), 1,60 - 1,73 (m, 2 H), 2,36 (q, J = 12,0 Hz, 2 H), 2,89 - 2,98 (m, 2 H), 3,51 - 3,63 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 5,12 - 5,29 (m, 1 H), 7,18 -

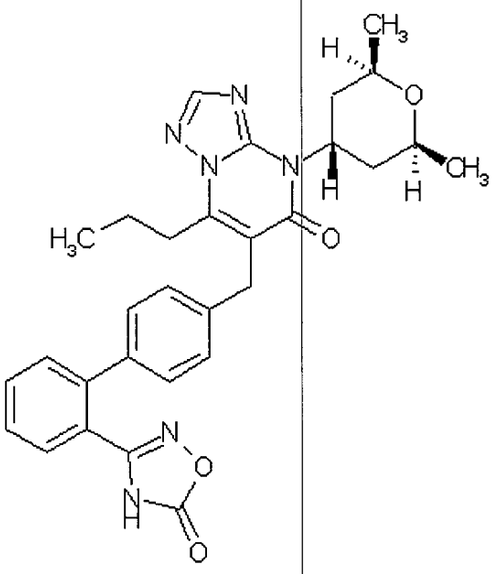
7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,75 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

[3214]

Ejemplo 127

4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3215]



[3216]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,21 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,34 g) y dimetilsulfóxido (5 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-({4-[(2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}metil)bifenil-2-carbonitrilo (0,098 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,039 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,033 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (0,058 g, 53%).

[3217]

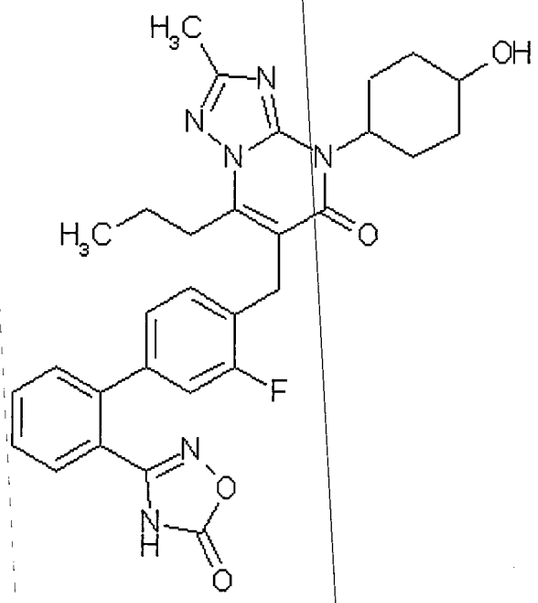
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,10 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,48 - 1,69 (m, 4 H), 2,37 - 2,48 (m, 2 H), 2,86 - 2,98 (m, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 4,09 - 4,20 (m, 2 H), 5,29 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,71 (m, 2 H), 8,17 - 8,21 (m, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

[3218]

Ejemplo 128

6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-4-(4-hidroxiciclohexil)-2-metil-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3219]



[3220]

A una solución (5 mL) de 6-{[3-fluoro-2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-2-metil-4-(4-oxociclohexil)-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (0,1 g) en metanol se añadió borhidruro de sodio (0,014 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el

compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,046 g, 46%).

[3221]

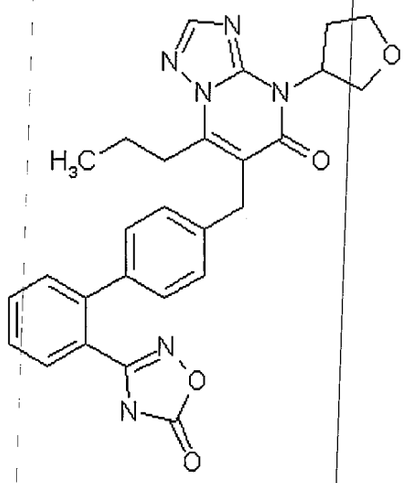
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,20 - 1,42 (m, 4 H) 1,44 - 1,66 (m, 4 H) 1,71 - 1,82, 1,88 - 1,97 (m, 2 H combinados) 2,36 (s, 3 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 3,40 - 3,54, 3,82 - 3,88 (m, 1 H combinado) 3,91 (s, 2 H) 4,33 - 4,66 (m, 1 H) 4,72 - 4,87 (m, 1 H) 6,98 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H) 7,10 - 7,27 (m, 2 H) 7,49 - 7,63 (m, 2 H) 7,64 - 7,75 (m, 2 H) 12,45 (s, 1 H)

[3222]

Ejemplo 129

6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil-4-(tetrahidrofuran-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3223]



[3224]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,42 g), hidrógeno-carbonato de sodio (0,67 g) y dimetilsulfóxido (10 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[5-oxo-7-propil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,18 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). N,N'-Carbonildiimidazol (0,078 g) y luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,066 mL) se añadieron y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-sulfato de potasio y luego con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (0,025 g, 13%).

[3225]

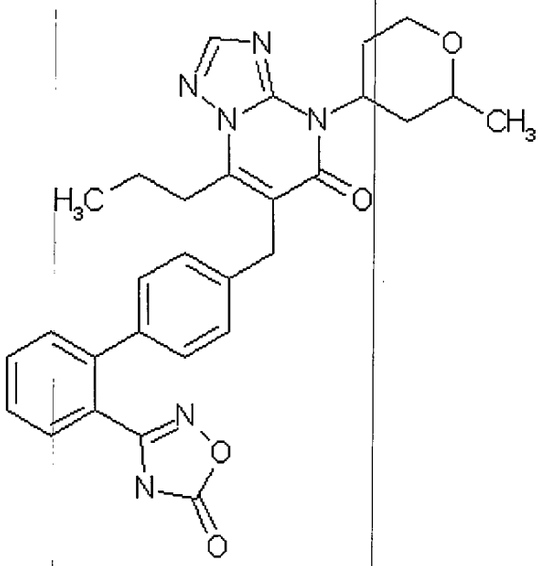
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,47 - 1,64 (m, 2 H), 2,06 - 2,24 (m, 1 H), 2,42 - 2,48 (m, 1 H), 2,87 - 2,99 (m, 2 H), 3,82 - 4,00 (m, 5 H), 4,17 (q, J = 7,7 Hz, 1 H), 5,57 - 5,72 (m, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,30 - 7,35 (m, 2 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H)

[3226]

Ejemplo 130

4-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-6-{[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil}-7-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

[3227]



[3228]

Una mezcla de cloruro de hidroxilamonio (0,95 g), hidrógeno-carbonato de sodio (1,5 g) y dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 40 °C durante 30 min, se añadió 4'-{[4-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5-oxo-7-propil-4,5-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo (0,43 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16