Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO :ación
No. 13-061428- -00003-0000
Fecha: 2013-10-29 17:19:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 314

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, 5410045, Japón.	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**
cavelier@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 13.061.428

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 22 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 el cual solicito sea tenido en cuenta al momento de realizar el examen.

☐ **Modificación al resumen.**

☐ **Modificación a los dibujos.**

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación por $125.000.

☐ 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\SCT\NCA\ID-AF254280\WPC14656

DESCRIPCIÓN

TRIAZOLES FUSIONADOS PARA EL TRATAMIENTO O PROFILAXIS DE DETERIORO COGNITIVO LEVE

Campo técnico

[0001]

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que tiene una actividad inhibidora de la producción de amiloide β superior y/o una actividad de modulación de la γ-secretasa superior, y es útil como agente para el tratamiento o profilaxis del deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Alzheimer y similares.

[0002]

(Antecedentes de la invención)

Los principales síntomas de demencia son la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve, y el número de pacientes se incrementa drásticamente con el advenimiento del envejecimiento de la sociedad. Los únicos fármacos terapéuticos por lo tanto son fármacos de mejora sintomática tales como los inhibidores de acetilcolinesterasa y similares, y el desarrollo de un fármaco capaz de detener o retardar el avance de la patología, o un fármaco que tiene un efecto profiláctico ha sido deseado.

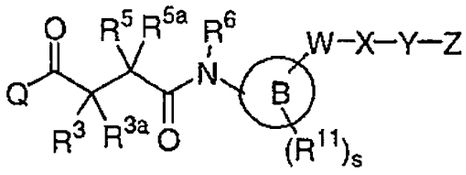
La etiología de la enfermedad de Alzheimer se considera que es una placa senil que se forma por la acumulación de un péptido que consiste de aproximadamente 40 aminoácidos, el cual se denomina amiloide β (en adelante algunas veces se denomina simplemente Aβ), o muerte neuronal. Aβ es un péptido que se produce por el procesamiento de un precursor amiloide de la proteína transmembrana única (en adelante algunas veces simplemente se denomina APP), el cual es una proteína precursora, con una enzima degradadora denominada secretasa, y las principales especies moleculares son Aβ40 que consiste de 40 aminoácidos y Aβ42 que consiste de 42 aminoácidos. De estas, la Aβ42 se agrega fácilmente y se considera que

cumple una función clave en la formación de la placa senil o la muerte neuronal (documento no patente 1).

Por otro lado, la secretasa, la cual es una enzima de escisión, se sabe que incluye la β-secretasa para cortar el terminal amino y la γ-secretasa para cortar el terminal carboxi. La γ-secretasa se constituye con presenilina (PS) y 3 clases de proteínas cofactoras (nicastrina: NCT, APH-1, PEN-2) etc. (documento no patente 2). Se ha investigado un fármaco de tratamiento radical para la enfermedad de Alzheimer, el cual se basa en la inhibición de estas secretasas y la supresión de la producción o secreción de la Aβ, (documento no patente 1). Mientras tanto, dado que la γ-secretasa está involucrada no sólo en el procesamiento del APP sino además en funciones tales como la activación del receptor notch, que cumple una función importante en la diferenciación celular por la escisión intramembrana y similares, se ha deseado el desarrollo de un fármaco capaz de inhibir específicamente la producción de Aβ solo sin influenciar a otro que no sea el procesamiento del APP (documento no patente 3).

El documento de patente 1 describe, como inhibidor de la producción de amiloide β, un compuesto representado por la siguiente fórmula:

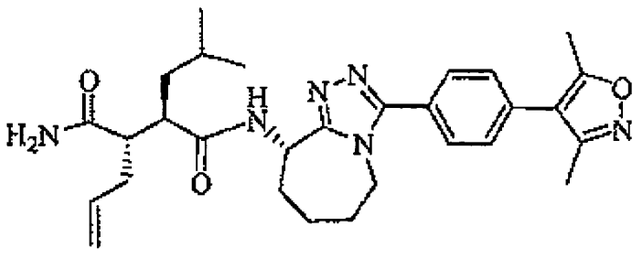
[0003]



[0004]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 1, y el siguiente compuesto.

[0005]



[0006]

El documento de patente 2 describe, como un compuesto que tiene una acción reguladora del nivel de amiloide β (uso: enfermedad neurodegenerativa), un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[0007]

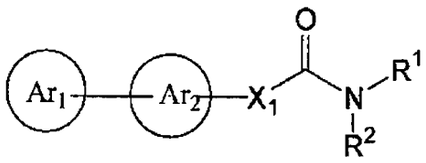
$$(A)\text{-}L_A\text{-}(B)\text{-}L_B\text{-}(C)\text{-}L_C\text{-}(D)$$

[0008]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 2.

El documento de patente 3 describe, como un compuesto de cinnamida (uso: enfermedades neurodegenerativas causadas por el amiloide β, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Down, y similares), un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[0009]

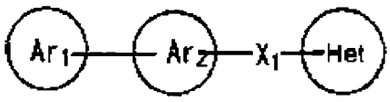


[0010]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 3.

El documento de patente 4 describe, como un compuesto de cianamida policíclica (uso: enfermedades neurodegenerativas causadas por el amiloide β, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Down, y similares), un compuesto representado por la siguiente fórmula:

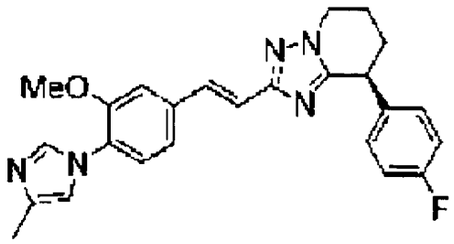
[0011]



[0012]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 4, y el siguiente compuesto.

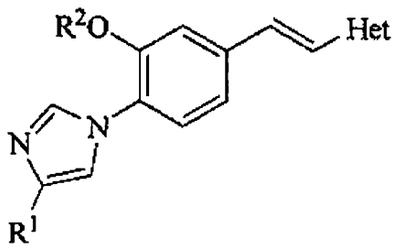
[0013]



[0014]

El documento de patente 5 describe, como un derivado de imidazolil-fenil-vinil-heterociclo (uso: enfermedad de Alzheimer), un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[0015]

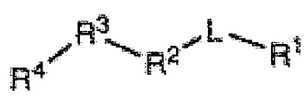


[0016]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 5.

El documento de patente 6 describe, como un modulador de γ-secretasa, un compuesto representado por la siguiente fórmula:

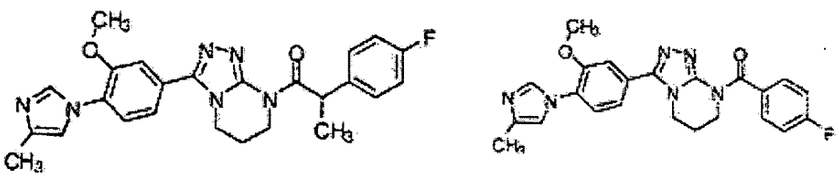
[0017]



[0018]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 6, y los siguientes compuestos.

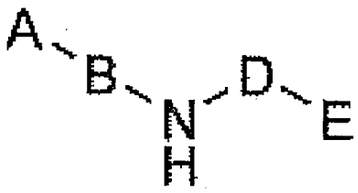
[0019]



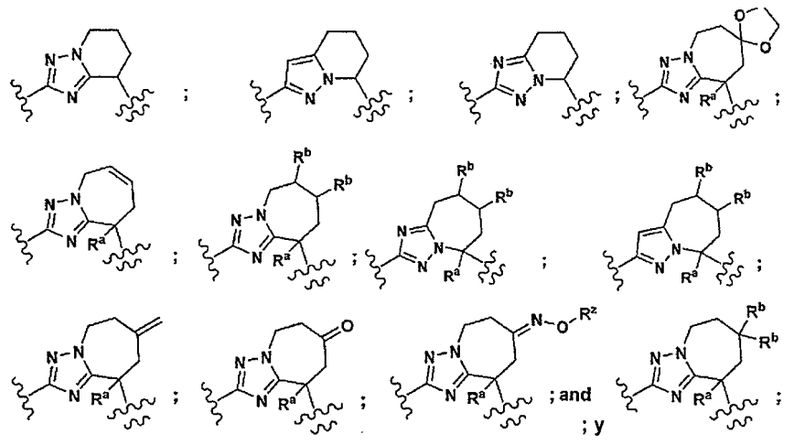
[0020]

El documento de patente 7 describe, como un inhibidor de la producción de amiloide β, un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[0021]



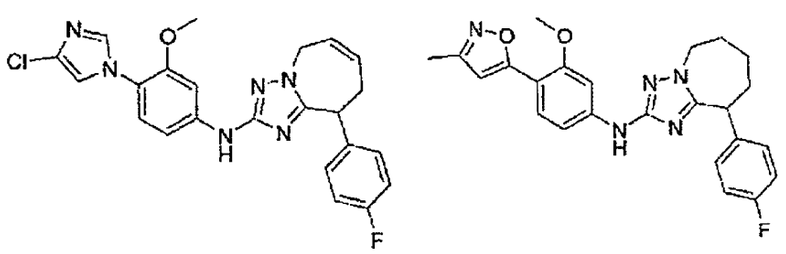
-D- muestra las siguientes estructuras.



[0022]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 7, y los siguientes compuestos.

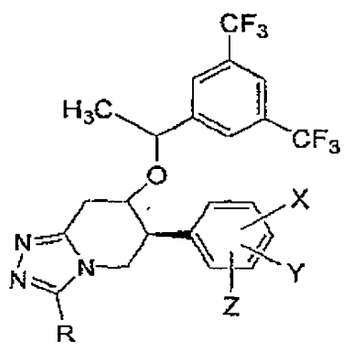
[0023]



[0024]

El documento de patente 8 describe, como varios compuestos heterocíclicos, un antagonista del receptor de taquicinina representado por la siguiente fórmula:

[0025]



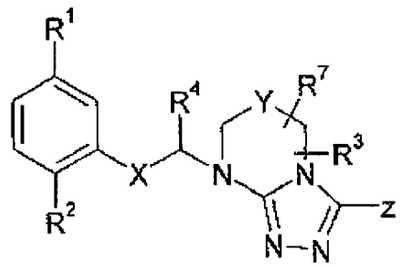
Ia

[0026]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 8.

El documento de patente 9 describe un regulador de MGluR5 representado por la siguiente fórmula:

[0027]

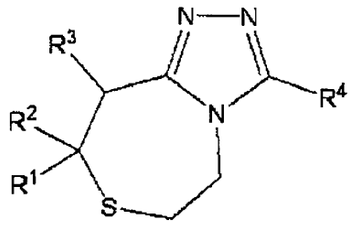


[0028]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 9.

El documento de patente 10 describe un inhibidor de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 representado por la siguiente fórmula:

[0029]

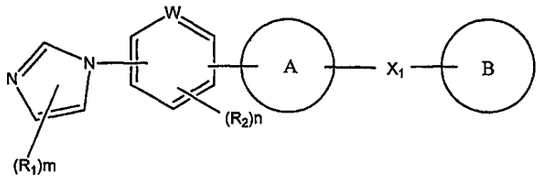


[0030]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 10.

El documento de patente 11 describe, como inhibidor de la producción de amiloide β, un compuesto representado por la siguiente fórmula:

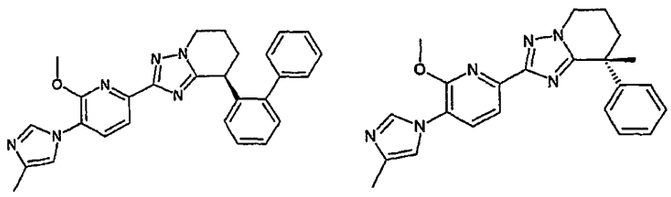
[0031]



[0032]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 11, y los siguientes compuestos.

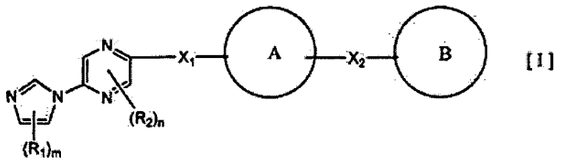
[0033]



[0034]

El documento de patente 12 describe, como un inhibidor de la producción de amiloide β, un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[0035]

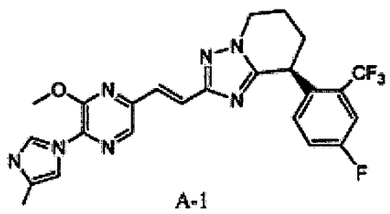


[I]

[0036]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 12, y el siguiente compuesto.

[0037]

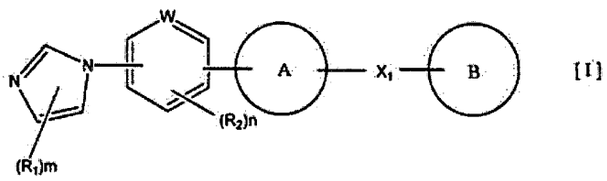


A-1

[0038]

El documento de patente 13 describe, como un compuesto que tiene una acción inhibidora de producción del amiloide β, un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[0039]



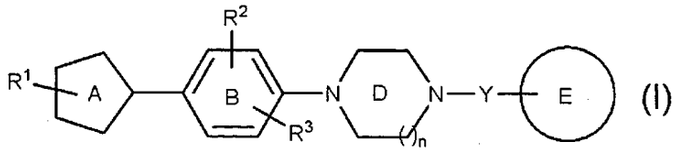
[I]

[0040]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 13.

El documento de patente 14 describe, como un modulador de γ-secretasa, un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[0041]



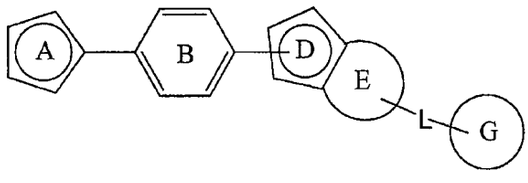
(I)

[0042]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 14.

El documento de patente 15 describe, como un modulador de γ-secretasa, un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[0043]

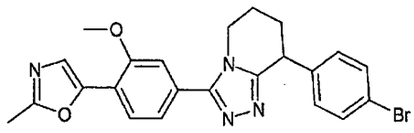


(I)

[0044]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 15, y el siguiente compuesto.

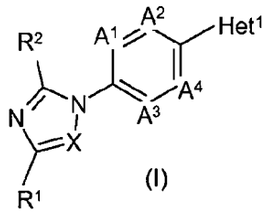
[0045]



[0046]

El documento de patente 16 describe, como un modulador de γ-secretasa, un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[0047]

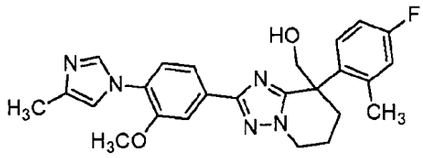


(I)

[0048]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 16, y el siguiente compuesto.

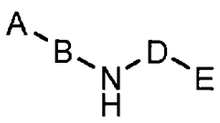
[0049]



[0050]

El documento de patente 17 describe, como un inhibidor de la producción de amiloide β, un compuesto representado por la siguiente fórmula:

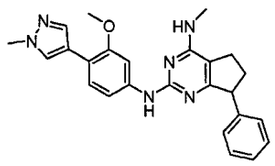
[0051]



[0052]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 17, y el siguiente compuesto.

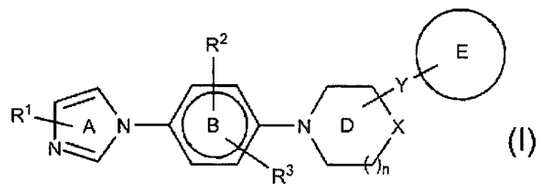
[0053]



[0054]

El documento de patente 18 describe, como un modulador de γ-secretasa, un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[0055]

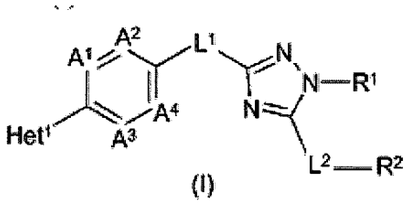


[0056]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 18.

El documento de patente 19 describe, como un modulador de γ-secretasa, un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[0057]



[0058]

donde cada símbolo es como se define en el documento de patente 19.

Listado de documentos

Documentos de patentes

[0059]

Documento de patente 1: WO2001/60826

Documento de patente 2: WO2004/110350

Documento de patente 3: WO2005/115990

Documento de patente 4: WO2007/102580

Documento de patente 5: WO2008/097538

Documento de patente 6: WO2009/073777

Documento de patente 7: WO2010/083141

Documento de patente 8: WO2007/081897

Documento de patente 9: WO2007/130824

Documento de patente 10: WO2008/078725

Documento de patente 11: WO2010/098487

Documento de patente 12: WO2010/098495

Documento de patente 13: WO2010/098488

Documento de patente 14: WO2011/002067

Documento de patente 15: WO2011/007756

Documento de patente 16: WO2011/006903

Documento de patente 17: WO2011/014535

Documento de patente 18: WO2011/016559

Documento de patente 19: WO2011/086098

Documentos no patentes

[0060]

Documentos no patente 1: Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2007, vol. 42, págs. 27-47

Documentos no patente 2: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 2008, vol. 377, págs. 295-300

Documentos no patente 3: Neurotherapeutics (2008), vol. 5, págs. 391-398

Resumen de la invención

Problemas a ser resueltos por la invención

[0061]

Se ha deseado el desarrollo de un compuesto que tiene una actividad inhibidora de la producción del amiloide β superior y/o una actividad de modulación de la γ-secretasa superior, útil como agente para el tratamiento o la profilaxis del deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Alzheimer y similares, y que tiene propiedades superiores

en términos de eficacia, baja toxicidad, estabilidad, farmacocinética y similares.

La presente invención apunta a proporcionar un compuesto heterocíclico que tiene una estructura química diferente de la de los compuestos conocidos (que incluyen los compuestos antes mencionados) y que tiene una actividad inhibidora de la producción de amiloide β y/o una actividad de modulación de la γ-secretasa superior, y un fármaco profiláctico o un fármaco terapeútico para las enfermedades tales como el deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Alzheimer y similares, el cual contiene el compuesto heterocíclico.

Medios para resolver los problemas

[0062]

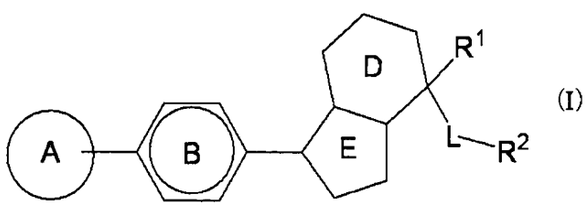
Los actuales inventores han conducido estudios intensivos en un intento por resolver los problemas antes mencionados y hallaron que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo tiene una actividad inhibidora de la producción de amiloide β superior y/o una actividad de modulación de la γ-secretasa superior y condujeron otros estudios, que dieron por resultado la terminación de la presente invención.

[0063]

En consecuencia, la presente invención proporciona lo siguiente.

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

[0064]



(I)

[0065]

donde

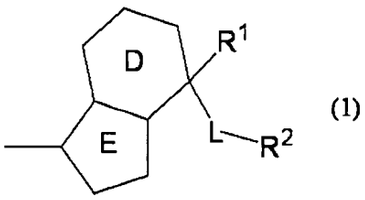
el anillo A es un anillo oxazol opcionalmente sustituido, un anillo triazol opcionalmente sustituido, un anillo imidazol opcionalmente sustituido, un anillo piridina

opcionalmente sustituido, o un anillo pirazol opcionalmente sustituido.

El anillo B es un anillo benceno opcionalmente sustituido, un anillo piridina opcionalmente sustituido, o un anillo pirimidina opcionalmente sustituido, y la

estructura parcial (1):

[0066]

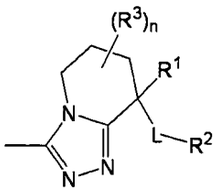


(1)

[0067]

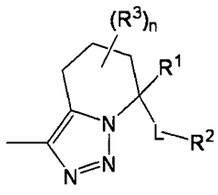
es

[0068]



(1-1)

o



(1-2)

[0069]

donde

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente.

L es un enlace, -Y-, -O-, -YO-, -OY-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-CONR^a-$, $-NR^aCO-$, $-NR^a-$, $-YNR^a-$, $-NR^aY-$, $-YCONR^a-$, $-NR^aCOY-$, $-OCONR^a-$, $-NR^aCOO-$ o $-NR^bCONR^a-$

donde

Y es un grupo alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido,

R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

R^b es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

R^3 es un sustituyente, y

n es un entero de 0 - 6,

o una sal del mismo;

[2] el compuesto del [1] antes mencionado, donde R^1 es un grupo hidroxi, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente

sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carboxi, un grupo alquilC_{1-6}-carbonilo o un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido;

R^2 es un átomo de halógeno, un grupo anillo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o una sal del mismo;

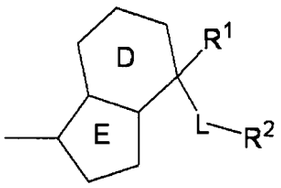
[3] el compuesto del [1] antes mencionado, donde el anillo A es un anillo oxazol opcionalmente sustituido, o una sal del mismo;

[4] el compuesto del [1] antes mencionado, donde el anillo A es un anillo imidazol opcionalmente sustituido, o una sal del mismo;

[5] el compuesto del [1] antes mencionado, donde el anillo B es un anillo benceno opcionalmente sustituido, o una anillo piridina opcionalmente sustituido, o una sal del mismo;

[6] el compuesto del [1] antes mencionado, donde la estructura parcial (1):

[0070]

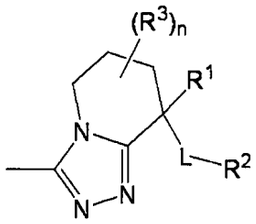


(1)

[0071]

es

[0072]



(1-1)

[0073]

donde cada símbolo es igual al [1] antes mencionado, o una sal del mismo;

[7] el compuesto del [1] antes mencionado, donde R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxi, o una sal del mismo;

[8] el compuesto del [1] antes mencionado, donde R^2 es un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, o una sal del mismo;

[9] el compuesto del [1] antes mencionado, donde L es -O-, o una sal del mismo;

[10] 2-{8-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;

[11] 2-{(8R)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;

[12] 2-{3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[3-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;

[13] 2-{3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;

[14] 2-{8-(3,5-3,5-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;

[15] 2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;

[16] un medicamento que contiene el compuesto del [1] antes mencionado o una sal del mismo;

[17] el medicamento del [16] antes mencionado, el cual es para la profilaxis o la terapia del deterioro cognitivo leve o la enfermedad de Alzheimer;

[18] un inhibidor de la producción de amiloide β que contiene el compuesto del [1] antes mencionado o una sal del mismo;

[19] un modulador de la γ-secretasa que contiene el compuesto del [1] antes mencionado o una sal del mismo;

[20] un método para inhibir la producción de amiloide β en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto del [1] antes mencionado o una sal del mismo al mamífero;

[21] un método para modular la γ-secretasa en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto del [1] antes mencionado o una sal del mismo al mamífero;

[22] un método para prevenir o tratar el deterioro cognitivo leve o la enfermedad de Alzheimer en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto del [1] antes mencionado o una sal del mismo al mamífero;

[23] el compuesto del [1] antes mencionado o una sal del mismo para inhibir la producción de amiloide β;

[24] el compuesto del [1] antes mencionado o una sal del mismo para modular la γ-secretasa;

[25] el compuesto del [1] antes mencionado o una sal del mismo para la profilaxis o el tratamiento del deterioro cognitivo leve o la enfermedad de Alzheimer;

[26] el uso del compuesto del [1] antes mencionado o una sal del mismo para la inhibición de la producción de amiloide β;

[27] el uso del compuesto del [1] antes mencionado o una sal del mismo para la modulación de γ-secretasa;

[28] el uso del compuesto del [1] antes mencionado o una sal del mismo para la profilaxis o el tratamiento del deterioro cognitivo leve o la enfermedad de Alzheimer;

[29] el uso del compuesto del [1] antes mencionado o una sal del mismo para la producción de un agente para la

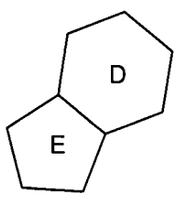
profilaxis o el tratamiento del deterioro cognitivo leve o la enfermedad de Alzheimer;
y similares.

Efecto de la invención

[0074]

Dado que un compuesto representado por la fórmula (I) (en adelante algunas veces denominado compuesto (I)) o una sal del mismo, o un profármaco del mismo tiene una actividad inhibidora de la producción del amiloide β superior y/o una actividad de modulación de la γ-secretasa superior, es útil como fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades que se relacionan posiblemente con la anormalidad de la producción de amiloide β y/o la γ-secretasa, tales como el deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Alzheimer y similares. El compuesto (I) o una sal del mismo, o un profármaco del mismo exhiben baja toxicidad (por ej., toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción del fármaco, carcinogenicidad, etc.) y muestra estabilidad y disposición superior (absorción, distribución, metabolismo, excreción, etc.), y por lo tanto, es útil en la forma de un producto farmacéutico. Más aún, se ha hallado que el compuesto (I), donde un anillo que constituye el átomo sobre un anillo fusionado representado por

[0075]



[0076]

contiene un átomo de carbono cuaternario, muestra una actividad inhibidora de la producción de amiloide β superior y/o una actividad de modulación de la γ-secretasa superior. Además se ha hallado que el compuesto (I), donde R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo, muestra un perfil ADME/Tox más deseable, una

actividad inhibidora de la producción de amiloide β superior y/o una actividad de modulación de la γ-secretasa superior.

Descripción de las modalidades

[0077]

La presente invención se explica en detalle a continuación.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, 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, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo alquilo C_{1-6}" y el "alquilo C_{1-6} en el sustituyente incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo y similares.

[0078]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo alcoxi C_{1-6}" y el "alcoxi C_{1-6}" en el sustituyente incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, 2-metilbutiloxi, pentiloxi, hexiloxi y similares.

[0079]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y similares.

[0080]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo alquilC_{1-6}-carbonilo" incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-

metilpropanoilo, pentanoilo, 3-metilbutanoilo, 2-metilbutanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo, heptanoilo y similares.

[0081]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo alquenilo C_{2-6}" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 5-hexenilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo alqueniloxi C_{2-6}" incluyen eteniloxi, 1-propeniloxi, 2-propeniloxi, 2-metil-1-propeniloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, 3-metil-2-buteniloxi, 1-penteniloxi, 2-penteniloxi, 3-penteniloxi, 4-penteniloxi, 4-metil-3-penteniloxi, 1-hexeniloxi, 3-hexeniloxi, 5-hexeniloxi y similares.

[0082]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo alquinilo C_{2-6}" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y similares.

[0083]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C_{3-10}" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.2.1]nonilo, biciclo[4.3.1]decilo, adamantilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo

cicloalquiloxi C_{3-10}" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi, biciclo[2.2.1]heptiloxi, biciclo[2.2.2]octiloxi, biciclo[3.2.1]octiloxi, biciclo[3.2.2]noniloxi, biciclo[3.3.1]noniloxi, biciclo[4.2.1]noniloxi, biciclo[4.3.1]deciloxi, adamantiloxi y similares.

[0084]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo arilo C_{6-14}" y el "arilo C_{6-14}" en el sustituyente incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilo, bifenililo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilo C_{6-10}" y el "arilo C_{6-10}" en el sustituyente incluyen fenilo, naftilo, (1-naftilo, 2-naftilo) y similares.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo ariloxi C_{6-10}" incluyen feniloxi, naftiloxi (1-naftiloxi, 2-naftiloxi) y similares.

[0085]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo anillo hidrocarburo" incluyen el "grupo cicloalquilo C_{3-10}" y el "grupo arilo C_{6-14}" y similares.

[0086]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquilo C_{7-13}" y el "aralquilo C_{7-13}" en el sustituyente incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo, (1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo), bifenililmetilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquiloxi C_{7-13}" incluyen benciloxi, fenetiloxi, naftilmetiloxi, (1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi), bifenililmetiloxi y similares.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo alquilC_{1-6}-

carboniloxi" incluyen acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, 2-metilpropanoiloxi, pentanoiloxi, 3-metilbutanoiloxi, 2-metilbutanoiloxi, 2,2-dimetilpropanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi y similares.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo alquilC_{1-6}-carbonilamino" incluyen acetilamino, propanoilamino, butanoilamino, 2-metilpropanoilamino, pentanoilamino, 3-metilbutanoilamino, 2-metilbutanoilamino, 2,2-dimetilpropanoilamino, hexanoilamino, heptanoilamino y similares.

[0087]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquiltio C_{1-6}" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, *terc*-butiltio, pentiltio, hexiltio y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquiltio C_{7-13}" incluyen benciltio, fenetiltio, naftilmetiltio, (1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio), bifenililmetiltio y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo ariltio C_{6-14}" incluyen feniltio, naftiltio, antriltio, fenantriltio, acenaftiltio, bifeniltio y similares.

[0088]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C_{1-6}" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo y similares.

[0089]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (con preferencia 5 a 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de

un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (el átomo de azufre está opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno en forma de un átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, y un grupo heterocíclico aromático fusionado. Ejemplos del grupo heterocíclico aromático fusionado incluyen un grupo que deriva de un anillo fusionado donde el grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y 1 o 2 anillos seleccionados de un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno (por ej., pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina), un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre (por ej. tiofeno) y un anillo de benceno se fusionan, y similares.

Ejemplos preferidos del grupo heterocíclico aromático incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos tales como furilo (por ej. 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ej., 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (por ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ej., 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ej., 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ej., 2-pirazinilo), pirrolilo (por ej., 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ej., 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), pirazolilo (por ej., 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (por ej., 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ej., 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (por ej., 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ej., 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ej., 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ej., 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (por ej., 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ej., tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (por ej., 1,2,4-triazin-

3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo) y similares;
grupos heterocíclicos aromáticos condensados tales como quinolilo (por ej., 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (por ej., 3-isoquinolilo), quinazolilo (por ej., 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (por ej., 2-quinoxalilo, 6-quinoxalilo), benzofuranilo (por ej., 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo, 4-benzofuranilo, 5-benzofuranilo, 6-benzofuranilo, 7-benzofuranilo), benzotienilo (por ej., 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (por ej., 2-benzoxazolilo), bencisoxazolilo (por ej., 7-bencisoxazolilo), benzotiazolilo (por ej., 2-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo), bencimidazolilo (por ej., bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (por ej., 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (por ej., indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), indazolilo (por ej., 2H-indazol-3-ilo), pirrolopirazinilo (por ej., 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridinilo (por ej., 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (por ej., 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), pirazolopiridinilo (por ej., 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo), tienopirazolilo (por ej., 1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-ilo), pirazolotriazinilo (por ej., pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-ilo), triazolopirimidinilo (por ej., [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo), ftalazinilo y similares;
y similares.

[0090]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del grupo heterocíclico no aromático incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (con preferencia 5 o 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (el átomo de azufre

está opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno en forma de un átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, y un grupo heterocíclico no aromático fusionado. Ejemplos del grupo heterocíclico no aromático fusionado incluyen un grupo que deriva de un anillo fusionado donde el grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y 1 o 2 anillos seleccionados de un heterociclo aromático o no aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno (por ej., pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina), un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre (por ej. tiofeno) y un anillo de benceno se fusionan, y similares.

Ejemplos preferidos del grupo heterocíclico no aromático incluyen
grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos tales como pirrolidinilo (por ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), piperidinilo (por ej., piperidino, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo), homopiperidinilo (por ej., homopiperidino, 2-homopiperidinilo, 3-homopiperidinilo, 4-homopiperidinilo), tetrahidropiridilo (por ej., 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo), dihidropiridilo (por ej., 2,3-dihidropiridin-4-ilo), morfolinilo (por ej., morfolino, 2-morfolinilo), tiomorfolinilo (por ej., tiomorfolino), 1,1-dioxidetiomorfolinilo (por ej., 1,1-dioxidetiomorfolino), piperazinilo (por ej., 1-piperazinilo, 2-piperazinilo), hexametileniminilo (por ej., 1-hexametileniminilo), oxazolidinilo (por ej., 2-oxazolidinilo), tiazolidinilo (por ej., 3-tiazolidinilo, 2-tiazolidinilo), imidazolidinilo (por ej., 2-imidazolidinilo, 3-imidazolidinilo), oxazolinilo (por ej., 2-oxazolinilo), tiazolinilo (por ej., 2-tiazolinilo), imidazolinilo (por ej., 2-imidazolinilo, 3-imidazolinilo), dioxolilo (por ej., 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (por ej., 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ej., 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), piranilo (por ej., 2-piranilo, 4-

piranilo), tetrahidropiranilo (por ej., 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (por ej., 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ej., 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-óxidotetrahidrotiopiranilo (por ej., 1-óxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dióxidotetrahidrotiopiranilo (por ej., 1,1-dióxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), tetrahidrofurilo (por ej., tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo), pirazolidinilo (por ej., 1-pirazolidinilo, 3-pirazolidinilo), pirazolinilo (por ej., 1-pirazolinilo), tetrahidropirimidinilo (por ej., 1-tetrahidropirimidinilo), dihidrotriazolilo (por ej., 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (por ej., 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ej., 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), tiazinilo (por ej., 1,4-tiazin-2-ilo), 1,1-dióxidotiazinanilo (por ej., 1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-ilo), dihidropiridazinilo (por ej., 1,6-dihidropiridazin-3-ilo), tetrahidropiridazinilo (por ej., 1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo), dihidrotioxazinilo (por ej., 2,3-dihidro-1,4-tioxazin-3-ilo), dihidrotiazinilo (por ej., 3,4-dihidro-2H-1,4-tiazin-5-ilo) y similares;

grupos heterocíclicos no aromáticos condensados tales como dihidroindolilo (por ej., 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo), dihidroisoindolilo (por ej., 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (por ej., 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), dihidrobenzodioxinilo (por ej., 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo), dihidrobenzodioxepinilo (por ej., 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo), tetrahidrobenzofuranilo (por ej., 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-ilo), cromenilo (por ej., 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo, 2H-cromen-7-ilo), dihidroquinolinilo (por ej., 1,2-dihidroquinolin-4-ilo, 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo), tetrahidroquinolinilo (por ej., 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolinilo (por ej., 1,2-dihidroisoquinolin-4-

ilo), tetrahidroisoquinolinilo (por ej., 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo), dihidroftalazinilo (por ej., 3,4-dihidroftalazin-1-ilo, 1,4-dihidroftalazin-4-ilo), tetrahidrobenzoazepinilo (por ej., 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-1-ilo), benzodioxolilo (por ej., 1,3-benzodioxol-5-ilo), benzotiazinilo (por ej., 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-2-ilo) y similares;
y similares.

[0091]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo heterocíclico" incluyen los que se ejemplifican como el "grupo heterocíclico aromático" antes mencionado y los que se ejemplifican como el "grupo heterocíclico no aromático".

[0092]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo alquileno C_{1-6}" incluyen metileno, etileno, propileno, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-C(C_2H_5)(CH_3)-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-(CH_2)_3-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-(CH_2)_3-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_2-$, $-C(C_2H_5)(CH_3)-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH(C_2H_5)-$, $-CH_2-C(C_2H_5)(CH_3)-$, $-CH(C_3H_7)-CH_2-$, $-CH_2-CH(C_3H_7)-$, $-CH(C_4H_9)-$, $-(CH_2)_6-$ y similares.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se limite en particular, los ejemplos del "grupo alquileno C_{1-3}" incluyen metileno, etileno, propileno, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$ y similares.

[0093]

La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se describe en detalle a continuación.

[0094]

El anillo A es un anillo oxazol opcionalmente sustituido, un anillo triazol opcionalmente sustituido, un anillo imidazol opcionalmente sustituido, un anillo piridina opcionalmente sustituido, o un anillo pirazol opcionalmente sustituido.

[0095]

El "anillo oxazol", "anillo triazol", "anillo imidazol", "anillo piridina" y "anillo pirazol" del "anillo oxazol opcionalmente sustituido", "anillo triazol opcionalmente sustituido", "anillo imidazol opcionalmente sustituido", "anillo piridina opcionalmente sustituido" y "anillo pirazol opcionalmente sustituido" para el anillo A puede tener 1 a 4 (con preferencia 1 a 3, con mayor preferencia 1 o 2) sustituyentes en las posiciones sustituibles.

[0096]

Ejemplos de este sustituyente incluyen

(1) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ej. ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6},

(d) un átomo de halógeno, y

(e) un grupo oxo;

(2) un grupo arilo C_{6-14} (por ej. fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej. metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ej. un átomo de flúor) y un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ej., etoxicarbonilo),

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej. metoxi),

(d) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor),

(e) un grupo alquiltio C_{1-6} (por ej. metiltio),

(f) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (por ej. metilsulfonilo), y

(g) un grupo ciano;

(3) un grupo heterocíclico aromático (por ej. piridilo, oxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej. metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6},

(d) un átomo de halógeno, y

(e) un grupo arilo C_{6-14} (por ej. fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de cloro),

(4) un grupo heterocíclico no aromático (por ej. tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6},

(d) un átomo de halógeno, y

(e) un grupo oxo;

(5) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un átomo de halógeno;

(6) un grupo aminocarbonilo opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej. metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un átomo de halógeno;

(7) un grupo hidroxi;

(8) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej. metoxi, etoxi, 2-metilbutiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6},

(c) un átomo de halógeno,

(d) un grupo arilo C_{6-14} (por ej. fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de cloro), y

(e) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ej. ciclopropilo);

(9) un grupo alqueniloxi C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(c) un átomo de halógeno;

(10) un grupo cicloalquiloxi C_{3-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6},

(d) un átomo de halógeno, y

(e) un grupo oxo;

(11) un grupo aralquiloxi C_{7-13} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un átomo de halógeno;

(12) un grupo ariloxi C_{6-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un átomo de halógeno;

(13) un grupo alquilC_{1-6}-carboniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un átomo de halógeno;

(14) un grupo alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(c) un átomo de halógeno;

(15) un grupo aralquiltio C_{7-13} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un átomo de halógeno;

(16) un grupo ariltio C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un átomo de halógeno;

(17) un grupo sulfonato;

(18) un grupo ciano;

(19) un grupo azida;

(20) un grupo nitro;

(21) un grupo nitroso;

(22) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor);

(23) un grupo mono- o di-alquilfosforilo C_{1-6};

(24) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ej., etoxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(c) un átomo de halógeno;

(25) un grupo alquilC_{1-6}-carbonilo (por ej., acetilo, propionilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(c) un átomo de halógeno;

(26) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo carboxi,

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej. metoxi),

(e) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo C_{1-6},

(f) un grupo arilo C_{6-14} (por ej. fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(g) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ej. ciclopropilo),

(h) un grupo alquilC_{1-6}-carboniloxi (por ej. acetiloxi),

(i) un grupo alquilC_{1-6}-carboniloxi (por ej. acetilamino),

(j) un grupo heterocíclico aromático,

(k) un grupo heterocíclico no aromático, y

(l) un grupo ciano;

(27) un grupo alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo carboxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, y

(d) un grupo aminocarbonilo;

(28) un grupo alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo carboxilo,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, y

(d) un grupo aminocarbonilo;

(29) un grupo aralquilo C_{7-13} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un átomo de halógeno;

(30) un grupo carboxi;

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

Cuando el "grupo amino" y el "grupo aminocarbonilo" como el sustituyente antes mencionado son disustituidos, dichos dos sustituyentes pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.

Ejemplos del "heterociclo que contiene nitrógeno" del "heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido" incluyen un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que contiene, en forma de un anillo que contiene átomos además del átomo de carbono, al menos un átomo de nitrógeno y además que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (el átomo de azufre puede estar oxidado) y un átomo de nitrógeno. Ejemplos preferidos del heterociclo

que contiene nitrógeno incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, oxopiperazina, y similares.

El "heterociclo que contiene nitrógeno" puede tener 1 a 5 (con preferencia 1 a 4) sustituyentes en las posiciones sustituibles. Ejemplos del sustituyente incluyen

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6},

(d) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(e) un grupo oxo

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

[0097]

El anillo A es con preferencia un anillo oxazol, un anillo imidazol, un anillo triazol, un anillo piridina o un anillo pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) y un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro), con mayor preferencia un anillo oxazol, un anillo imidazol, un anillo triazol o un anillo pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) grupo o grupos alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo).

[0098]

En otra modalidad, el anillo A es con preferencia un anillo oxazol opcionalmente sustituido, un anillo triazol opcionalmente sustituido, un anillo imidazol opcionalmente sustituido, con mayor preferencia un anillo oxazol, un anillo triazol o un anillo imidazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) grupos alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo).

En otra modalidad, el anillo A es con preferencia un anillo imidazol opcionalmente sustituido o un anillo oxazol opcionalmente sustituido. Como los sustituyentes, los grupos alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) son los preferidos.

[0099]

El anillo B es un anillo benceno opcionalmente sustituido, un anillo piridina opcionalmente sustituido, o un anillo pirimidina opcionalmente sustituido.

[0100]

El "anillo benceno", "anillo piridina", "anillo pirimidina", del "anillo benceno opcionalmente sustituido", "anillo piridina opcionalmente sustituido", y "anillo pirimidina opcionalmente sustituido" para el anillo B puede tener, además del anillo A, 1 a 4 (con preferencia 1 a 3, con mayor preferencia 1 o 2) sustituyentes en las posiciones sustituibles.

Ejemplos de estos sustituyentes incluyen los grupos ejemplificados como los sustituyentes que el "anillo oxazol" antes mencionado, el "anillo triazol", "anillo imidazol", "anillo piridina", y "anillo pirazol" del "anillo oxazol opcionalmente sustituido", "anillo triazol opcionalmente sustituido", "anillo imidazol opcionalmente sustituido", "anillo piridina opcionalmente sustituido" y "anillo pirazol opcionalmente sustituido" tienen opcionalmente para el anillo A. Cuando el número de los sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

[0101]

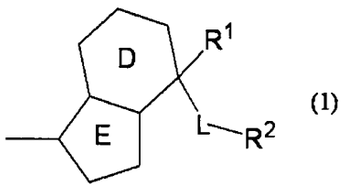
El anillo B es con preferencia un anillo benceno opcionalmente sustituido, un anillo piridina opcionalmente sustituido, con mayor preferencia un anillo benceno o un anillo piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) sustituyentes seleccionados de (1) un grupo hidroxi, (2) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de

halógeno (con preferencia, un átomo de flúor), (3) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) y (4) un grupo aralquiloxi C_{7-13} (con preferencia, benciloxi), además con preferencia un anillo benceno o un anillo piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) sustituyentes seleccionados de (1) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor), y (2) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor), en particular con preferencia un anillo benceno o un anillo piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) grupos alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi).

[0102]

Estructura parcial (1):

[0103]

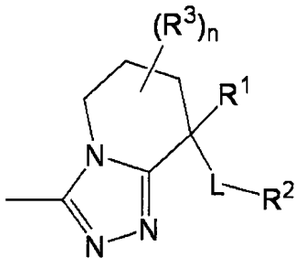


(1)

[0104]

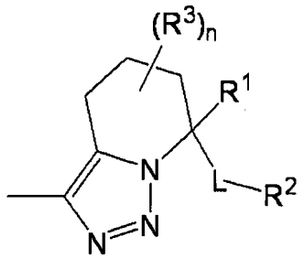
es

[0105]



(1-1)

o



(1-2)

[0106]

donde

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente.

L es un enlace, -Y-, -O-, -YO-, -OY-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-CONR^a-$, $-NR^aCO-$, $-NR^a-$, $-YNR^a-$, $-NR^aY-$, $-YCONR^a-$, $-NR^aCOY-$, $-OCONR^a-$, $-NR^aCOO-$ o $-NR^bCONR^a-$

donde

Y es un grupo alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido,

R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y

R^b es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

R^3 es un sustituyente respectivamente, y

n es un entero de 0 - 6.

[0107]

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente.

Ejemplos de "sustituyentes" para R^1 o R^2 incluyen los grupos que se ejemplifican como los sustituyentes, que el "anillo oxazol" antes mencionado, el "anillo triazol", "anillo imidazol", "anillo piridina", y "anillo pirazol" del "anillo oxazol opcionalmente sustituido", "anillo triazol opcionalmente sustituido", "anillo imidazol opcionalmente sustituido", "anillo piridina opcionalmente sustituido" y "anillo pirazol opcionalmente sustituido" tienen opcionalmente para el anillo A.

[0108]

R^1 es con preferencia un grupo hidroxi, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carboxi, un grupo alquilC_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido, o un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido, con mayor preferencia

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(d) un grupo amino,

(e) un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(f) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo),

(g) un grupo alquilC_{1-6}-carboniloxi (con preferencia, acetiloxi), y

(h) un grupo alquilC_{1-6}-carbonilamino (con preferencia acetilamino);

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, 2-metilbutiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro), y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo);

(4) un grupo aminocarbonilo opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo C_{1-6} (con preferencia metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) (dos sustituyentes del grupo aminocarbonilo pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un anillo pirrolidina opcionalmente sustituido con 1 a 4 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor));

(5) un grupo carboxi;

(6) un grupo alquilC_{1-6}-carbonilo (con preferencia, acetilo, propionilo); o

(7) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo), además con preferencia

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(c) un grupo amino,

(d) un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(e) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo),

(f) un grupo alquilC_{1-6}-carboniloxi (con preferencia, acetiloxi), y

(g) un grupo alquilC_{1-6}-carbonilamino (con preferencia acetilamino);

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, 2-metilbutiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro), y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo);

(4) un grupo aminocarbonilo opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo C_{1-6} (con preferencia metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) (dos sustituyentes del grupo aminocarbonilo pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un anillo pirrolidina opcionalmente sustituido con 1 a 4 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor));

(5) un grupo carboxi;

(6) un grupo alquilC_{1-6}-carbonilo (con preferencia, acetilo, propionilo); o

(7) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo).

[0109]

En otra modalidad, R^1 es con preferencia

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(d) un grupo amino,

(e) un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(f) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo),

(g) un grupo alquilC_{1-6}-carboniloxi (con preferencia, acetiloxi), y

(h) un grupo alquilC_{1-6}-carbonilamino (con preferencia acetilamino);

(3) un grupo alcoxi C1-6 (con preferencia, metoxi, etoxi, 2-metilbutiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro), y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo);

(4) un grupo aminocarbonilo opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo C_{1-6} (con preferencia metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) (dos sustituyentes del grupo aminocarbonilo pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un anillo pirrolidina opcionalmente sustituido con 1 a 4 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor));

(5) un grupo alquilC_{1-6}-carbonilo (con preferencia, acetilo, propionilo); o
(6) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo), con mayor preferencia
(1) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, isopropilo 1-etilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo), o

(2) un grupo aminocarbonilo opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),
además con preferencia
un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, isopropilo 1-etilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo).

[0110]
En otra modalidad, R^1 es con preferencia un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo) sustituido con un grupo hidroxilo.

[0111]
R2 es con preferencia un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido, con mayor preferencia
(1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor);
(2) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ej. ciclopropilo);

(3) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ej. un átomo de flúor) y un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ej., etoxicarbonilo),

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi),

(c) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo),

(d) un grupo alquiltio C_{1-6} (por ej., metiltio),

(e) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (por ej., metilsulfonilo), y

(f) un grupo ciano;

(4) un grupo heterocíclico aromático (por ej., piridilo, oxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(b) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de cloro); o

(5) un grupo heterocíclico no aromático (por ej., tetrahidropiranilo), además con preferencia

(1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor);

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ej., ciclopropilo);

(3) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi),

(c) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo),

(d) un grupo alquiltio C_{1-6} (por ej., metiltio),

(e) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (por ej., metilsulfonilo), y

(f) un grupo ciano;

(4) un grupo heterocíclico aromático (por ej., piridilo, oxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(b) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de cloro); o

(5) un grupo heterocíclico no aromático (por ej., tetrahidropiranilo).

[0112]

En otra modalidad, R^2 es con preferencia un átomo de halógeno, un grupo anillo hidrocarburo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

[0113]

En otra modalidad, R^2 es con preferencia

(1) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor) y un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ej., etoxicarbonilo), y

(b) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor); o

(2) un grupo heterocíclico aromático (por ej., piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

con mayor preferencia

(1) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(b) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor); o

(2) un grupo heterocíclico aromático (por ej., piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

además con preferencia un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(b) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor).

[0114]

En otra modalidad, R^2 es con preferencia un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

[0115]

L es un enlace, -Y-, -O-, -YO-, -OY-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-CONR^a-$, $-NR^aCO-$, $-NR^a-$, $-YNR^a-$, $-NR^aY-$, $-YCONR^a-$, $-NR^aCOY-$, $-OCONR^a-$, $-NR^aCOO-$ o $-NR^bCONR^a-$

donde

Y es un grupo alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido,

R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y

R^b es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[0116]

El "grupo alquileno C_{1-6}" del "grupo alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido" para Y puede tener 1 a 3 (con

preferencia 1 o 2) sustituyentes en la o las posiciones sustituibles.

Ejemplos de este sustituyente incluyen

(1) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ej., ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6},

(d) un átomo de halógeno, y

(e) un grupo oxo;

(2) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi),

(d) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor),

(e) un grupo alquiltio C_{1-6} (por ej., metiltio),

(f) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (por ej., metilsulfonilo), y

(g) un grupo ciano;

(3) un grupo heterocíclico aromático (por ej., piridilo, oxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6},

(d) un átomo de halógeno, y

(e) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de cloro),

(4) un grupo heterocíclico no aromático (por ej., tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6},

(d) un átomo de halógeno, y

(e) un grupo oxo;

(5) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un átomo de halógeno;

(6) un grupo aminocarbonilo opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un átomo de halógeno;

(7) un grupo hidroxi;

(8) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi, etoxi, 2-metilbutiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6},

(c) un átomo de halógeno,

(d) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de cloro), y

(e) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ej., ciclopropilo);

49

(9) un grupo alqueniloxi C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(c) un átomo de halógeno;

(10) un grupo cicloalquiloxi C_{3-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6},

(d) un átomo de halógeno, y

(e) un grupo oxo;

(11) un grupo aralquiloxi C_{7-13} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un átomo de halógeno;

(12) un grupo ariloxi C_{6-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un átomo de halógeno;

(13) un grupo alquilC_{1-6}-carboniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un átomo de halógeno;

(14) un grupo alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(c) un átomo de halógeno;

(15) un grupo aralquiltio C_{7-13} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un átomo de halógeno;

(16) un grupo ariltio C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un átomo de halógeno;

(17) un grupo sulfonato;

(18) un grupo ciano;

(19) un grupo azida;

(20) un grupo nitro;

(21) un grupo nitroso;

(22) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor);

(23) un grupo mono- o di-alquilfosforilo C_{1-6};

(24) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ej., etoxicarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(c) un átomo de halógeno;

(25) un grupo alquilC_{1-6}-carbonilo (por ej., acetilo, propionilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(c) un átomo de halógeno;

(26) un grupo carboxi;

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

[0117]

Y es con preferencia un grupo alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido (con preferencia, metileno), con mayor preferencia un grupo alquileno C_{1-3} (con preferencia, metileno).

[0118]

El "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R^a puede tener 1 a 3 (con preferencia 1 o 2) sustituyentes en la o las posiciones sustituibles.

Ejemplos de este sustituyente incluyen los grupos que se ejemplifican como los sustituyentes que el "grupo alquileno C_{1-6}" antes mencionado del "grupo alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido" tiene opcionalmente para Y. Cuando el número de los sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

[0119]

R^a es con preferencia un átomo de hidrógeno.

[0120]

El "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R^b tiene opcionalmente 1 a 3 (con preferencia 1 o 2) sustituyentes en la o las posiciones sustituibles.

Ejemplos de este sustituyente incluyen los grupos que se ejemplifican como los sustituyentes que el "grupo alquileno C_{1-6}" antes mencionado del "grupo alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido" tiene opcionalmente para Y. Cuando el número de los sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

[0121]

L es con preferencia un enlace, -Y-, -O-, -YO-, -OY-, -S-, $-CONR^a-$, $-NR^a-$ donde Y es un grupo alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido (con preferencia un grupo alquileno C_{1-3}, con mayor preferencia metileno), y R^a es un

átomo de hidrógeno, con mayor preferencia un enlace, -Y-, -O-, -YO-, -OY-, -CONR^a- donde Y es un grupo alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido (con preferencia un grupo alquileno C_{1-3}, con mayor preferencia metileno), y R^a es un átomo de hidrógeno, con mayor preferencia un enlace, -Y-, -O-, -YO-, -OY-, -CONR^a- donde Y es un grupo alquileno C_{1-3} (con preferencia, metileno), y R^a es un átomo de hidrógeno.

[0122]

En otra modalidad, L es con preferencia un enlace, -Y-, -O-, -YO-, -OY-, -S-, -NR^a- donde Y es un grupo alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido (con preferencia un grupo alquileno C_{1-3}, con mayor preferencia metileno), y R^a es un átomo de hidrógeno, con mayor preferencia un enlace, -O-, -YO- donde Y es un grupo alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido (con preferencia un grupo alquileno C_{1-3}, con mayor preferencia metileno), además con preferencia -O-.

[0123]

R^3 es un sustituyente.

Ejemplos de "sustituyentes" para R^3 incluyen los grupos que se ejemplifican como los sustituyentes, que el "anillo oxazol" antes mencionado, el "anillo triazol", "anillo imidazol", "anillo piridina", y "anillo pirazol" del "anillo oxazol opcionalmente sustituido", "anillo triazol opcionalmente sustituido", "anillo imidazol opcionalmente sustituido", "anillo piridina opcionalmente sustituido" y "anillo pirazol opcionalmente sustituido" tienen opcionalmente para el anillo A.

Cuando el número de R^3 es dos o más (es decir, cuando n es un entero de 2 o más), los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0124]

En la estructura parcial (1-1) o (1-2), cuando dos R^3 son adyacentes a un átomo de carbono que constituyen un anillo, dichos dos R^3 pueden formar, junto con el átomo de carbono adyacente, un anillo opcionalmente sustituido.

El "anillo" de este "anillo opcionalmente sustituido" puede ser cualquier anillo que constituya el "grupo anillo

53

hidrocarburo" antes mencionado y un anillo que constituye el "grupo heterocíclico" antes mencionado, el cual es con preferencia un anillo de 3 a 6 miembros.

Ejemplos preferidos del "anillo de 3 a 6 miembros" incluyen cicloalcano C_{3-6} (por ej., ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano), pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, oxopiperazina, y similares. Con mayor preferencia cicloalcano C_{3-6} (por ej., ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano).

El "anillo" puede tener 1 a 5 (con preferencia 1 a 4) sustituyentes en las posiciones sustituibles. Ejemplos de estos sustituyentes incluyen los grupos que ejemplificados como los sustituyentes que el "anillo oxazol" antes mencionado, el "anillo triazol", "anillo imidazol", "anillo piridina", y "anillo pirazol" del "anillo oxazol opcionalmente sustituido", "anillo triazol opcionalmente sustituido", "anillo imidazol opcionalmente sustituido", "anillo piridina opcionalmente sustituido" y "anillo pirazol opcionalmente sustituido" tienen opcionalmente para el anillo A. Cuando el número de los sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

[0125]

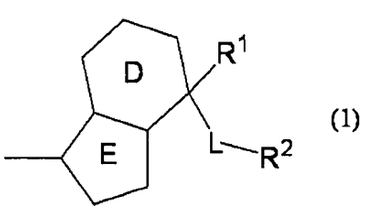
R^3 es con preferencia un grupo hidroxi o un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo), con mayor preferencia un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo).

n es con preferencia 0, 1 o 2, con mayor preferencia 0 o 1, en particular con preferencia 0.

[0126]

La estructura parcial (1):

[0127]



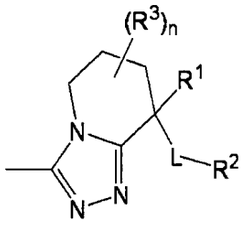
(1)

[0128]

54

es con preferencia

[0129]



(1-1)

,

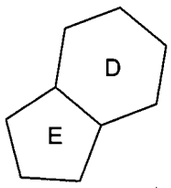
[0130]

donde la modalidad preferida de cada grupo es como se mostró anteriormente para cada uno de los grupos antes mencionados.

[0131]

Además, es preferible que un anillo que constituye un átomo sobre un anillo fusionado representado por

[0132]



[0133]

contiene con preferencia un átomo de carbono cuaternario.

[0134]

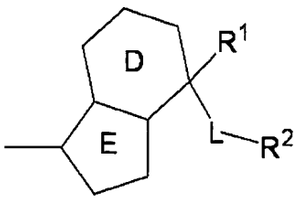
Un compuesto representado por la fórmula (I) es con preferencia un compuesto donde

el anillo A es un anillo oxazol opcionalmente sustituido, un anillo triazol opcionalmente sustituido, un anillo imidazol opcionalmente sustituido, un anillo piridina opcionalmente sustituido, o un anillo pirazol opcionalmente sustituido,

el anillo B es un anillo benceno opcionalmente sustituido, o un anillo piridina opcionalmente sustituido, y

la estructura parcial (1):

[0135]

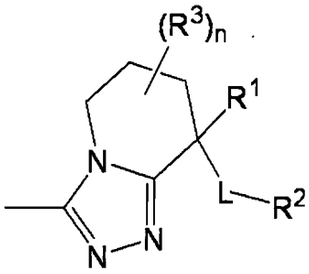


(I)

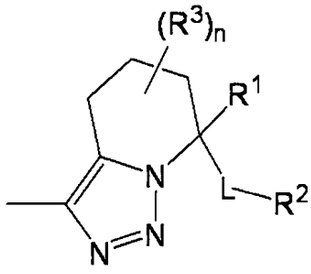
[0136]

es

[0137]



o



(1-1) (1-2) ,

[0138]

R^1 es un grupo hidroxi, un group alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carboxi, un grupo alquilC_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido, o un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido,

R^2 es un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido,

L es un enlace, -Y-, -O-, -YO-, -OY-, -S-, -$CONR^a$- o -NR^a- donde Y es un grupo alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido (con preferencia un grupo alquileno C_{1-3}, con mayor preferencia metileno), y R^a es un átomo de hidrógeno,

R^3 es hidroxilo o un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo), y

n es 0, 1 o 2.

[0139]

Un compuesto representado por la fórmula (I) es con mayor preferencia un compuesto donde

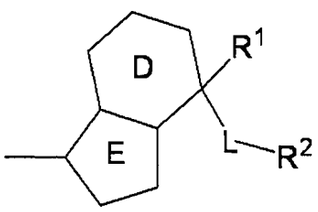
el anillo A es con preferencia un anillo oxazol, un anillo triazol, un anillo imidazol, un anillo piridina o un

anillo pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) y un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro),

el anillo B es un anillo benceno o un anillo piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) sustituyentes seleccionados de (1) un grupo hidroxi, (2) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor), (3) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) y (4) un grupo aralquiloxi C_{7-13} (con preferencia, benciloxi), y

la estructura parcial (1):

[0140]

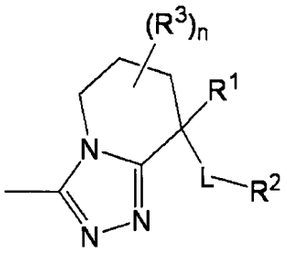


(1)

[0141]

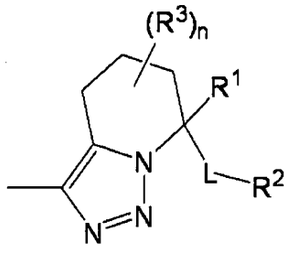
es

[0142]



(1-1)

o



(1-2) ,

[0143]

R^1 es

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(d) un grupo amino,

(e) un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(f) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo),

(g) un grupo alquilC_{1-6}-carboniloxi (con preferencia, acetiloxi), y

(h) un grupo alquilC_{1-6}-carbonilamino (con preferencia acetilamino);

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, 2-metilbutiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro), y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo);

(4) un grupo aminocarbonilo opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo C_{1-6} (con preferencia metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) (dos sustituyentes del grupo aminocarbonilo pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un anillo pirrolidina opcionalmente sustituido con 1 a 4 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor));

(5) un grupo carboxi;

(6) un grupo alquilC_{1-6}-carbonilo (con preferencia, acetilo, propionilo); o

(7) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo),

R^2 es

(1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor);
(2) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ej., ciclopropilo);
(3) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor) y un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ej., etoxicarbonilo),

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi),

(c) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo),

(d) un grupo alquiltio C_{1-6} (por ej., metiltio),

(e) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (por ej., metilsulfonilo), y

(f) un grupo ciano;

(4) un grupo heterocíclico aromático (por ej., piridilo, oxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(b) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de cloro); o

(5) un grupo heterocíclico no aromático (por ej., tetrahidropiranilo),

L es un enlace, -Y-, -O-, -YO-, -OY-, -S-, -$CONR^a$- o -NR^a- donde Y es un grupo alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido (con preferencia un grupo alquileno C_{1-3}, con mayor preferencia metileno), y R^a es un átomo de hidrógeno.

R^3 es hidroxilo o un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo), y

n es 0 o 1.

[0144]

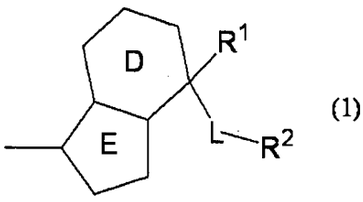
En otra modalidad, un compuesto representado por la fórmula (I) es con preferencia un compuesto donde

el anillo A es un anillo oxazol opcionalmente sustituido, un anillo triazol opcionalmente sustituido, o un anillo imidazol opcionalmente sustituido,

el anillo B es un anillo benceno opcionalmente sustituido, o un anillo piridina opcionalmente sustituido, y

la estructura parcial (1):

[0145]

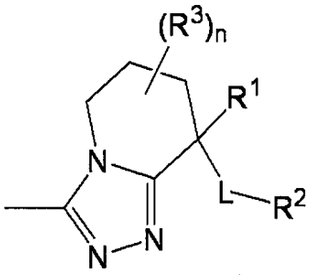


(1)

[0146]

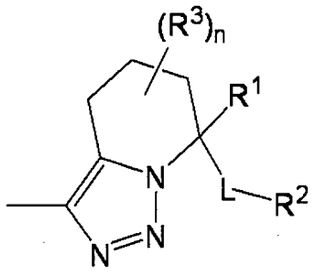
es

[0147]



(1-1)

o



(1-2) ,

[0148]

R^1 es un grupo hidroxi, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carboxi, un grupo alquilC_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido, o un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido,

R^2 es un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido,

L es un enlace, -Y-, -O-, -YO-, -OY-, o -CONR^a- donde Y es un grupo alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido (con preferencia metileno), y R^a es un átomo de hidrógeno,

R^3 es hidroxilo, y

n es 0, 1 o 2.

[0149]

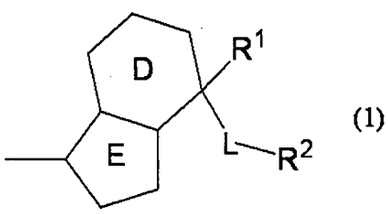
Un compuesto representado por la fórmula (I) es con mayor preferencia un compuesto donde

el anillo A es un anillo oxazol, un anillo triazol o un anillo imidazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) grupos alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

el anillo B es un anillo benceno o un anillo piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) grupos alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi), y

la estructura parcial (1):

[0150]

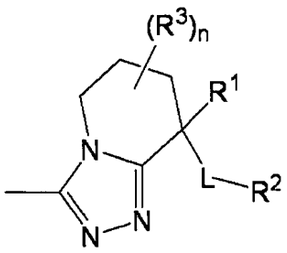


(1)

[0151]

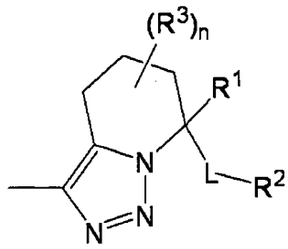
es

[0152]



(1-1)

o



(1-2) ,

[0153]

R^1 es

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo)

opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(c) un grupo amino,

(d) un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(e) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo),

(f) un grupo alquilC_{1-6}-carboniloxi (con preferencia, acetiloxi), y

(g) un grupo alquilC_{1-6}-carbonilamino (con preferencia acetilamino);

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, 2-metilbutiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro), y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo);

(4) un grupo aminocarbonilo opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo C_{1-6} (con preferencia metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) (dos sustituyentes del grupo aminocarbonilo pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un anillo pirrolidina opcionalmente sustituido con 1 a 4 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor));

(5) un grupo carboxi;

(6) un grupo alquilC_{1-6}-carbonilo (con preferencia, acetilo, propionilo); o

(7) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo),

R^2 es

(1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor);
(2) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ej., ciclopropilo);
(3) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi),

(c) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo),

(d) un grupo alquiltio C_{1-6} (por ej., metiltio),

(e) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (por ej., metilsulfonilo), y

(f) un grupo ciano;

(4) un grupo heterocíclico aromático (por ej., piridilo, oxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(b) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de cloro); o

(5) un grupo heterocíclico no aromático (por ej., tetrahidropiranilo),

L es un enlace, -Y-, -O-, -YO-, -OY-, o $-CONR^a-$ donde Y es un grupo alquileno C_{1-3} (con preferencia metileno), y R^a es un átomo de hidrógeno,

R^3 es hidroxi, y

n es 0 o 1.

[0154]

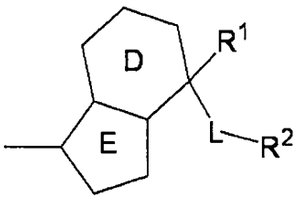
En otra modalidad, un compuesto representado por la fórmula (I) es con preferencia un compuesto donde

el anillo A es un anillo oxazol opcionalmente sustituido, un anillo triazol opcionalmente sustituido, o un anillo imidazol opcionalmente sustituido,

el anillo B es un anillo benceno opcionalmente sustituido, o un anillo piridina opcionalmente sustituido, y

la estructura parcial:

[0155]

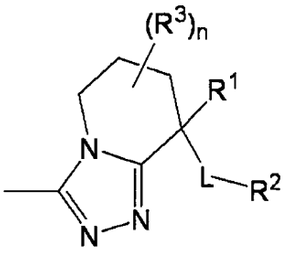


(1)

[0156]

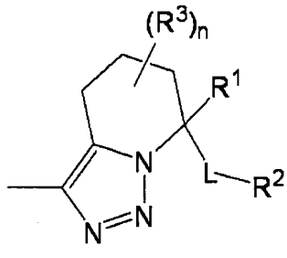
es

[0157]



(1-1)

o



(1-2) ,

[0158]

R^1 es un grupo hidroxi, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carboxi, o un grupo alcoxi C1-6-carbonilo opcionalmente sustituido,

R^2 es un átomo de halógeno, un grupo anillo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

L es un enlace, -Y-, -O-, -YO-, -OY-, o $-CONR^a-$ donde Y es un grupo alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido (con preferencia metileno), y R^a es un átomo de hidrógeno,

R^3 es hidroxi, y

n es 0, 1 o 2.

[0159]

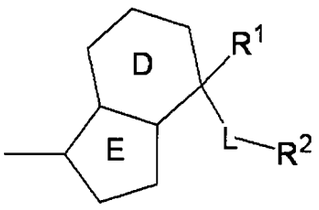
En otra modalidad, un compuesto representado por la fórmula (I) es con preferencia un compuesto (W-1) donde el anillo A es con preferencia un anillo oxazol, un anillo triazol, un anillo imidazol, un anillo piridina o un anillo

pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) y un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro),

el anillo B es un anillo benceno o un anillo piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) sustituyentes seleccionados de (1) un grupo hidroxi, (2) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor), (3) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) y (4) un grupo aralquiloxi C_{7-13} (con preferencia, benciloxi),

la estructura parcial (1):

[0160]

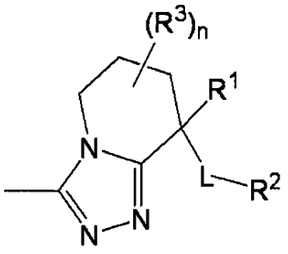


(1)

[0161]

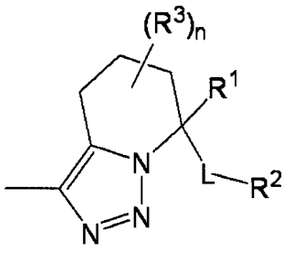
es

[0162]



(1-1)

o



(1-2) ,

[0163]

R^1 es

(1) un grupo hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi),

(d) un grupo amino,

(e) un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor),

(f) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo),

(g) un grupo alquilC_{1-6}-carboniloxi (con preferencia, acetiloxi), y

(h) un grupo alquilC_{1-6}-carboniloxi (con preferencia acetilamino);

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi, 2-metilbutiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo arilo C_{6-14} (con preferencia, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro), y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo);

(4) un grupo aminocarbonilo opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo C_{1-6} (con preferencia metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) (dos sustituyentes del grupo aminocarbonilo pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno unido al mismo, un anillo pirrolidina opcionalmente sustituido con 1 a 4 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor));

(5) un grupo alquilC_{1-6}-carbonilo (con preferencia, acetilo, propionilo); o

(6) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia, etoxicarbonilo),

R^2 es

(1) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor);

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ej., ciclopropilo);
(3) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor) y un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ej., etoxicarbonilo),

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi),

(c) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo),

(d) un grupo alquiltio C_{1-6} (por ej., metiltio),

(e) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (por ej., metilsulfonilo), y

(f) un grupo ciano;

(4) un grupo heterocíclico aromático (por ej., piridilo, oxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(b) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de cloro); o

(5) un grupo heterocíclico no aromático (por ej., tetrahidropiranilo),

L es un enlace, -Y-, -O-, -YO-, -OY-, -S-, $-CONR^a-$ o $-NR^a-$ donde Y es un grupo alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido (con preferencia un grupo alquileno C_{1-3}, con mayor preferencia metileno), y R^a es un átomo de hidrógeno.

R^3 es hidroxilo o un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo), y

n es 0 o 1,

con mayor preferencia es un compuesto (W-2) donde

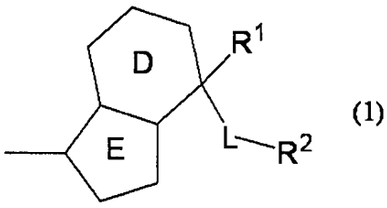
el anillo A es con preferencia un anillo oxazol, un anillo triazol, un anillo imidazol, un anillo piridina o un anillo pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente

sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo) y un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro),

el anillo B es un anillo benceno o un anillo piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) sustituyentes seleccionados de (1) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor), (2) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) y

la estructura parcial (1):

[0164]

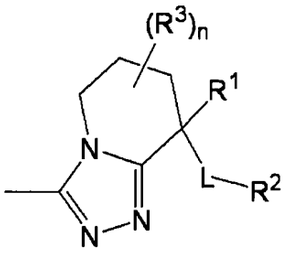


(1)

[0165]

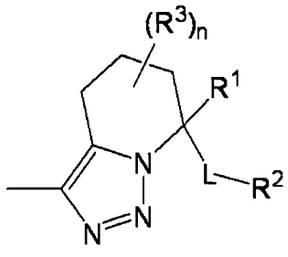
es

[0166]



(1-1)

o



(1-2) ,

[0167]

R^1 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, isopropilo 1-etilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo); o

(2) un grupo aminocarbonilo opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo,

etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor);

R^2 es

(1) un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ej., un átomo de flúor) y un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ej., etoxicarbonilo), y

(b) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor); o

(2) un grupo heterocíclico aromático (por ej., piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor),

L es un enlace, -Y-, -O-, -YO-, -OY-, -S-, o $-NR^a-$ donde Y es un grupo alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido (con preferencia un grupo alquileno C_{1-3}, con mayor preferencia metileno), y R^a es un átomo de hidrógeno,

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo), y

n es 0 o 1;

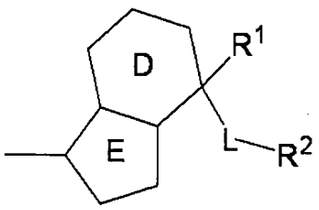
y además con preferencia es un compuesto (W-3) donde

el anillo A es un anillo oxazol, un anillo triazol, un anillo imidazol, o un anillo pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) grupos alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo),

el anillo B es un anillo benceno o un anillo piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con mayor preferencia 1) sustituyentes seleccionados de (1) un grupo alcoxi C_{1-6} (con preferencia, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor), (2) un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de flúor) y

la estructura parcial (1):

[0168]

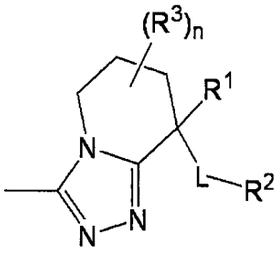


(1)

[0169]

es

[0170]



(1−1) ,

[0171]

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, metilo, isopropilo 1-etilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (con preferencia, ciclopropilo);

R^2 es un grupo arilo C_{6-14} (por ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 (con preferencia 1 a 3) sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ej., un átomo de flúor), y

(b) un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de flúor);

L es un enlace, -O-, o -YO-, donde Y es un grupo alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido (con preferencia un grupo alquileno C_{1-3}, con mayor preferencia metileno), y

n es 0.

[0172]

Como compuesto (I),

2-{8-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;
2-{(8R)-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;
2-{(8S)-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;
2-{(8R)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;
2-{3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[3-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;
2-{(8R)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-3-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;
2-{(8S)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-3-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;
2-{3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;
2-{(8R)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-3-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;
2-{(8S)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-3-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-

tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;
2-{8-(3,5-3,5-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;
2-{(8R)-8-(3,5-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;
2-{(8S)-8-(3,5-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo; y
2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]—8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo;
son particularmente preferidos.

[0173]

Cuando el compuesto (I) es una sal, ejemplos de esta sal incluyen sales metálicas, sal de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales con aminoácidos básicos o ácidos y similares. Ejemplos preferidos de sales metálicas incluyen sales de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares; sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares. Ejemplos preferidos de sales con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares. Ejemplos preferidos de sales con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Ejemplos preferidos de sales con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico,

ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido (+)-mandélico, ácido gentísico y similares. Ejemplos preferidos de sales con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares, y ejemplos preferidos de sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

De éstas, se prefieren las sales aceptables para uso farmacéutico. Cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, los ejemplos preferidos del mismo incluyen sales inorgánicas tales como sales de metal alcalino (por ej., sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales de metal alcalinotérreo (por ej., sal de calcio, sal de magnesio, etc.) y similares, sales de amonio y similares. Cuando el compuesto tiene un grupo funcional básico, ejemplos preferidos del mismo incluyen sales con ácido inorgánico, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares; y sales con ácido orgánico tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido (+)-mandélico, ácido gentísico y similares.

A continuación, el compuesto (I) y una sal del mismo también se denominan genéricamente el compuesto de la presente invención.

[0174]

[Métodos de producción]

El compuesto (I) y los compuestos de partida del mismo se pueden producir de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, un método que se muestra en los siguientes esquemas y similares. El compuesto (I) puede ser producido de acuerdo con el método que se describe en el método de producción A, B, D, E o F.

A continuación, la "temperatura ambiente" muestra en general 10 a 30°C, y cada símbolo en las estructuras químicas que se describen en los esquemas es como se definió anteriormente a menos que se especifique lo contrario.

El compuesto en la fórmula además incluye la forma de una sal, y ejemplos de esta sal incluyen aquéllas similares a las sales del compuesto (I) y similares. Además, aunque el compuesto que se obtiene en cada paso, se puede utilizar para la próxima reacción como una mezcla de reacción o un producto crudo, además se puede aislar a partir de una mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, o se puede purificar fácilmente mediante un medio de separación tales como recristalización, destilación, cromatografía y similares. Cuando el compuesto en la fórmula está disponible en el comercio, un producto disponible en el comercio se puede utilizar directamente. Además, cuando cada anillo en la fórmula (I) tiene un sustituyente, el precursor correspondiente se considera además que tiene un sustituyente similar.

[0175]

Cuando el compuesto de partida tiene un grupo amino, carboxi, hidroxi o heterocíclico, estos grupos pueden estar protegidos por un grupo protector que se utiliza en general en la química de péptidos y similares. En este caso, el compuesto objeto puede obtenerse eliminando el grupo protector según sea necesario después de la reacción. La introducción y la eliminación de estos grupos protectores se pueden realizar mediante un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis, 3$^{ra.}$ Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999) y similares. En la fórmula, P^1 y P^2 son cada uno de ellos un grupo protector de un átomo de nitrógeno en amina o amida, un grupo protector de un grupo hidroxi, o un átomo de hidrógeno, y se pueden utilizar los que son conocidos *per se*. Por ejemplo, P^1 y P^2 son con preferencia un grupo *terc*-butil carbamato, un grupo

bencil carbamato, un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *terc*-butilo y similares.

Como el "grupo saliente" para LG^1 - LG^{13}, por ejemplo, se emplean un átomo de halógeno (por ej., un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.), alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ej., metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi etc.), arilsulfoniloxi C_{6-10} (por ej., bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi etc.), alquilsulfonilo C_{1-6} (por ej., metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.) Además, LG^1 - LG^{13} incluyen un sustituyente que puede ser convertido a un grupo saliente, y puede ser convertido a un grupo saliente en un paso deseado mediante una reacción conocida *per se*. Por ejemplo, cuando LG^1 - LG^{13} son grupos metiltio, se pueden convertir a grupos metanosulfonilo por reacción de oxidación.

[0176]

Cada paso que se describe a continuación se puede realizar sin solvente, o disolviendo o suspendiendo en un solvente apropiado, donde dos o más clases de solventes se pueden utilizar mezclándolas a una relación apropiada. De los que se mencionan como ejemplos del solvente que se va a utilizar en el método de producción del compuesto (I), los siguientes solventes se utilizan específicamente,

alcoholes:

metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, *terc*-butil alcohol, 2-metoxietanol, etc.,

éteres:

éter dietílico, éter diisopropílico, difeniléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.,

hidrocarburos aromáticos:

benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, etc.,

hidrocarburos saturados:

ciclohexano, hexano, etc.,

amidas:

N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica, etc.,

hidrocarburos halogenados:
diclorometano, cloroformo, tetracloruro carbono, 1,2-dicloroetano, etc.,
nitrilos:
acetonitrilo, propionitrilo, etc.,
sulfóxidos:
dimetilsulfóxido, etc.,
bases orgánicas aromáticas:
piridina, lutidina, etc.,
anhídridos ácidos:
anhídrido acético, etc.,
ácidos orgánicos:
ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, etc.,
ácidos inorgánicos:
ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.,
ésteres:
acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, etc.,
cetonas:
acetona, metiletilcetona, etc.

[0177]

De las que se mencionan como ejemplos de la base o desoxidante que se van a utilizar en el método de producción del compuesto (I), las siguientes bases y desoxidantes se utilizan específicamente,
bases inorgánicas:
hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, etc.,
sales básicas:
carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, etc.,
bases orgánicas:
trietilamina, dietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, piridina, lutidina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-

diazabiciclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno, imidazol, etc.,
alcóxidos metálicos:
metóxido de sodio, etóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, etc.,
hidruros de metal alcalino:
hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.,
amidas metálicas:
amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.,
litios orgánicos:
metil litio, n-butil litio, sec-butil litio, *terc*-butil litio, etc.

[0178]

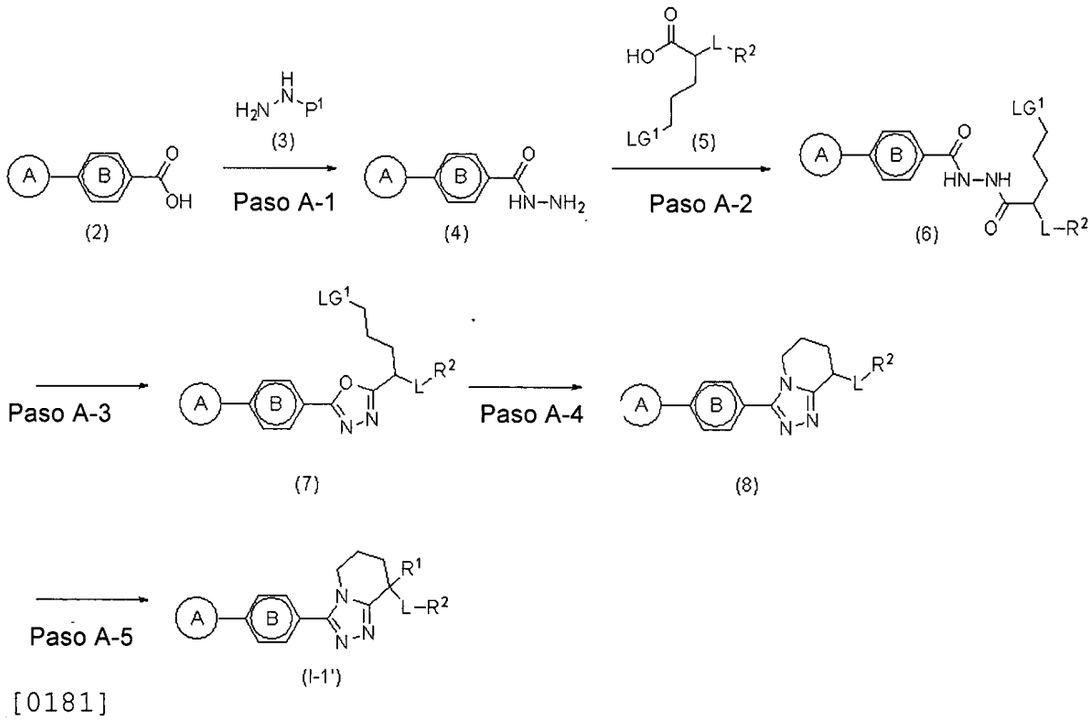
De los que se mencionan como ejemplos del ácido o catalizador ácido que se va a utilizar en el método de producción del compuesto (I), el siguiente ácido y catalizador ácido se utilizan específicamente,
ácidos inorgánicos:
ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc.,
ácidos orgánicos:
ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 10-~~al~~canforsulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, etc.,
ácidos de Lewis:
complejo trifluoruro de boro-éter dietílico, yoduro de zinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de zinc anhidro, cloruro de hierro anhidro, etc.

[0179]

Método de producción A:

(Reacción 01)

[0180]

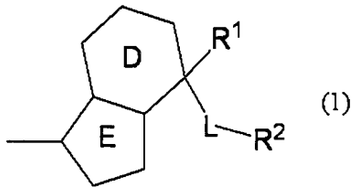


[0181]

donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

En los compuestos (I), un compuesto (denominado compuesto (I-1)) donde la estructura parcial (1):

[0182]

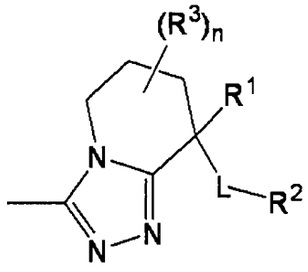


(1)

[0183]

es

[0184]



(1-1)

[0185]

se puede producir de acuerdo con una serie de pasos de reacción del paso A-1 al paso A-5. En el esquema de reacción antes mencionado, una estructura donde n es 0 se muestra como ejemplo. Cuando n es 1 - 6, se puede utilizar

el compuesto de partida correspondiente donde R^3 en el número de n ha sido introducido, o R^3 en el número de n se puede introducir en las posiciones predeterminadas durante el paso de producción.

[0186]

(Paso A-1)

El compuesto (4) se puede producir haciendo reaccionar ácido carboxílico (2) o un derivado reactivo del mismo con el compuesto (3), seguido de la eliminación del grupo protector P^1. Cuando P^1 es un átomo de hidrógeno, la eliminación del grupo protector se puede omitir. Ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico incluyen haluros de ácido tales como cloruro ácido, bromuro ácido y similares, amidas de ácido con pirazol, imidazol, benzotriazol, y similares, mezcla de anhídrido ácido con ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, y similares, azida de ácido, ésteres activos tales como dietoxi fosfato éster, difenoxi fosfato éster, p-nitrofenil éster, 2,4-dinitrofenil éster, cianometil éster, penclorofenil éster, éster con N-hidroxisuccinimida, éster con N-hidroxiftalamida, éster con 1-hidroxibenzotriazol, éster con 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol, éster con 1-hidroxi-1H-2-piridona y similares, tioésteres activos tales como 2-piridil tioéster, 2-benzotiazolil tioéster y similares, y similares. En lugar de utilizar un derivado reactivo, el ácido carboxílico (2) puede hacerse reaccionar directamente con el compuesto (3) en presencia de un agente de condensación adecuado. Ejemplos del agente de condensación incluyen N,N'-carbodiimidas disustituidas tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) y similares, azolidas tales como N,N'-carbonildiimidazol y similares, agentes deshidratantes tales como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, oxicloruro de fósforo, alcoxiacetileno y similares, sales de 2-halogenopiridio tales como yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de 2-fluoro-1-metilpiridinio y similares, cianuros

de fosforilo tales como cianuro de dietilfoforilo y similares, hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU) y similares. Cuando se utilizan estos agentes de condensación, la reacción se considera que procede mediante un derivado reactivo de ácido carboxílico (2). La cantidad de ácido carboxílico (2) o un derivado reactivo del mismo que se va a utilizar es en general aproximadamente 0,2 - 5 moles, con preferencia aproximadamente 0,5 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (3). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, bases orgánicas aromáticas y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Cuando una sustancia ácida se libera mediante la reacción, la reacción se puede realizar en presencia de un agente neutralizante para eliminar la sustancia del sistema de reacción. Como agente neutralizante, se utilizan las sales básicas, las bases orgánicas y similares. Por ejemplo, las sales básicas, las bases orgánicas y similares se pueden utilizar además para promover la reacción. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 72 horas, con preferencia 30 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de 0 a 100°C, con preferencia 0 a 70°C.

[0187]

(Paso A-2)

El compuesto (6) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (4) con ácido carboxílico (5) o un derivado reactivo del mismo. La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso A-1.

[0188]

(Paso A-3)

El compuesto (7) se puede producir sometiendo el compuesto (6) a una reacción de ciclación intramolecular. La reacción se puede realizar de acuerdo con un método de producción de un anillo oxadiazol conocido *per se*, o un método análogo al mismo y, por ejemplo, se puede utilizar un método que utiliza un agente de deshidratación. Ejemplos del agente deshidratante incluyen pentóxido difósforo, oxicloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, fosgeno, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico, anhídrido acético, cloruro de acetilo, dióxido de sodio, cloruro de tionilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido trifluoroacético, o complejos de trifenilfosfina e hidrocarburos halogenados tales como tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono y similares, y similares. La cantidad del agente deshidratante que va a ser utilizado no es inferior a aproximadamente 1 - 100 moles, por 1 mol de compuesto (6). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando solvente o utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos halogenados, ésteres, cetonas, nitrilos y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 30 horas, con preferencia 1 hora a 10 horas. La temperatura de reacción en general es de 0 a 150°C, con preferencia 0 a 100°C.

[0189]

(Paso A-4)

El compuesto (8) se puede producir convirtiendo el grupo saliente LG^1 del compuesto (7) a un grupo amino, el cual luego se somete a una reacción de ciclación intramolecular. El método de conversión del grupo saliente

LG^1 al grupo amino se puede realizar de acuerdo con un método conocido *per se*, o un método análogo al mismo y, por ejemplo, un método que comprende sustituir el grupo saliente LG^1 con ftalimida y desproteger el ácido ftálico, se puede utilizar un método que comprende sustituir el grupo saliente LG^1 con un grupo azida y reducir el grupo azida, y similares. La reacción de ciclación intramolecular se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, sulfóxidos, ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos, agua y similares o una mezcla de solventes de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 72 horas, con preferencia 30 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de 0 a 250°C, con preferencia 20 a 150°C.

[0190]

(Paso A-5)

El compuesto (I-1') se puede proteger haciendo reaccionar el compuesto (8) con un compuesto representado por R^1-LG^2 en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, sales básicas, bases orgánicas, alcóxidos metálicos, hidruros de metal alcalino, y similares. La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (8). La cantidad de R^1-LG^2 que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (8). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres,

hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. La reacción además con preferencia se realiza en una corriente de gas inactivo tal como gas argón, gas nitrógeno y similares. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de -100 a 100°C, con preferencia -78 a 50°C.

El compuesto (I-1') se puede producir además haciendo reaccionar el compuesto (8) con un compuesto carbonilo correspondiente en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, sales básicas, bases orgánicas, alcóxidos metálicos, hidruros de metal alcalino, y similares. La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (8). Ejemplos del compuesto carbonilo incluyen paraformaldehído, acetaldehído, acetona y similares. La cantidad del compuesto carbonilo que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (8). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. La reacción además con preferencia se realiza en una corriente de gas inactivo tal como gas argón, gas nitrógeno y similares. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas.

La temperatura de reacción en general es de -100 a 100°C, con preferencia -78 a 50°C.

El compuesto (I-1') se puede producir además haciendo reaccionar el compuesto (8) con oxígeno en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, sales básicas, bases orgánicas, alcóxidos metálicos, hidruros de metal alcalino, y similares. La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (8). La cantidad de oxígeno que va a ser utilizado no es inferior a aproximadamente 1 - 100 moles, por 1 mol de compuesto (8). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de -100 a 100°C, con preferencia -78 a 50°C.

[0191]

El compuesto (I-1) además se puede convertir a un compuesto deseado mediante una reacción de conversión del sustituyente conocida, una reacción de condensación, reacción de oxidación, reacción de reducción y similares, realizada en forma individual o mediante una combinación de dos o más de las mismas. Estas reacciones se pueden llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método que se describe en Shin Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vols. 14 y 15 (editado por la Sociedad Química de Japón); ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2ª. edición, Academic Press (ACADEMIC PRESS, INC.), 1989; Comprehensive Organic Transformations (VCH

Publishers Inc.), 1989, y similares, o un método análogo a las mismas. Por ejemplo, cuando $-R^1$ es un grupo hidroxi, el grupo se puede convertir a un grupo alcoxi deseado haciéndolo reaccionar con el haluro de alquilo correspondiente.

[0192]

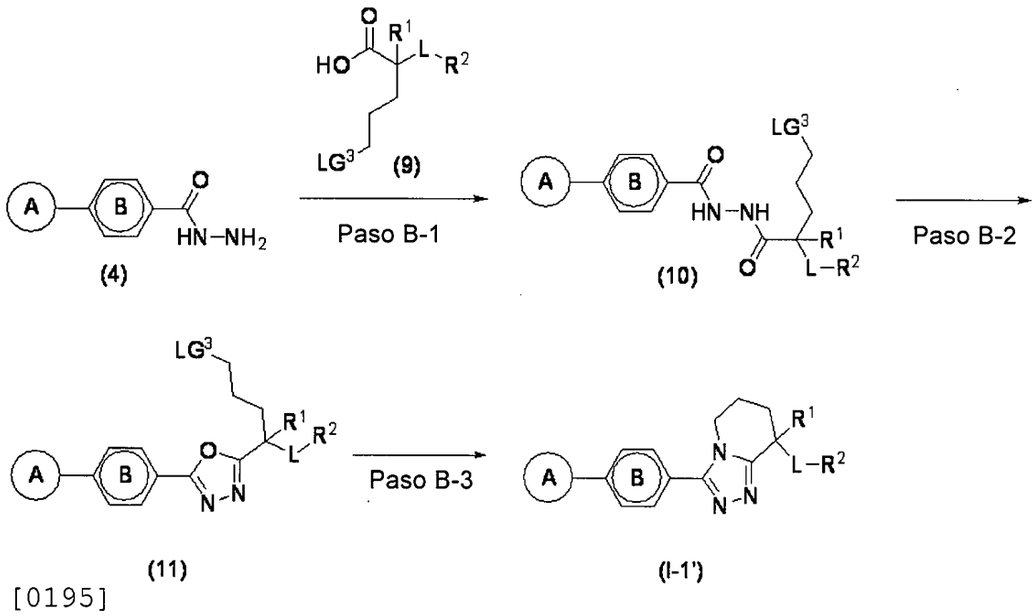
Los compuestos (2), (3), (4), (5), (6), (7) y (8) pueden ser productos disponibles en el comercio, o además se pueden producir de acuerdo con un método conocido *per se* o un método análogo al mismo. El compuesto (5) además se puede producir de acuerdo con el método que se describe en Tetrahedron Letters, vol. 44, página 365 (2003), Tetrahedron, vol. 58, página 7663 (2002) y similares, o un método análogo al mismo.

[0193]

Método de producción B:

(Reacción 02)

[0194]



[0195]

donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

El compuesto (I-1') se puede producir de acuerdo con una serie de pasos de reacción del paso B-1 al paso B-5. En el esquema de reacción antes mencionado, una estructura donde n es 0 se muestra como ejemplo. Cuando n es 1 - 6, se puede utilizar el compuesto de partida correspondiente donde R^3 en el número de n ha sido introducido, o R^3 en el

número de n se puede introducir en las posiciones predeterminadas durante el paso de producción.

[0196]

(Paso B-1)

El compuesto (10) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (4) con ácido carboxílico (9) o un derivado reactivo del mismo. La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso A-2.

[0197]

(Paso B-2)

El compuesto (11) se puede producir sometiendo el compuesto (10) a una reacción de ciclación intramolecular. La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso A-3.

[0198]

(Paso B-3)

El compuesto (I-1') se puede producir convirtiendo el grupo saliente LG^3 del compuesto (11) a un grupo amino, el cual luego se somete a una reacción de ciclación intramolecular. La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso A-4.

[0199]

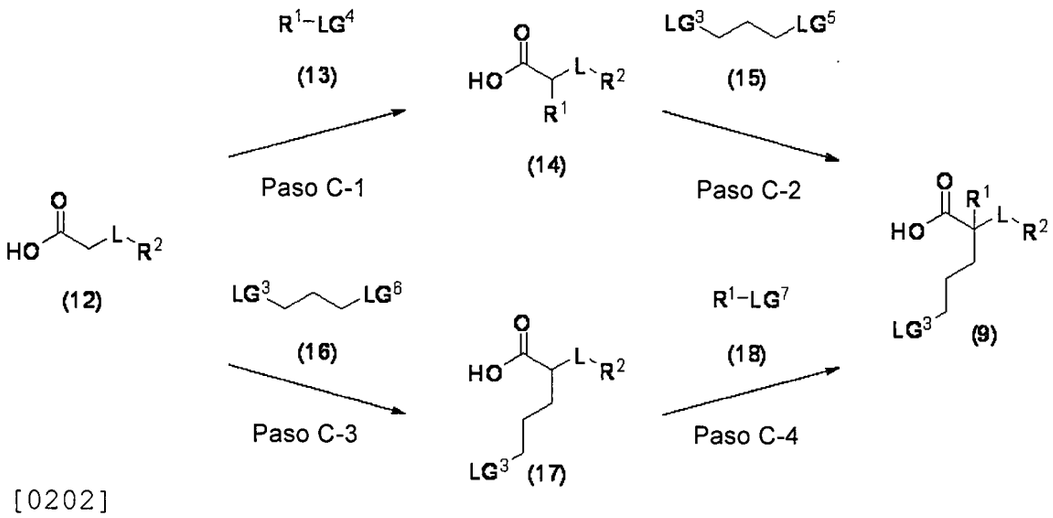
Los compuestos (4), (9), (10) y (11) pueden ser productos disponibles en el comercio, o además se pueden producir de acuerdo con un método conocido *per se* o un método análogo al mismo.

[0200]

Método de producción C:

(Reacción 03)

[0201]



[0202]

donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

El compuesto (9) se puede producir a partir del compuesto (14) de acuerdo con el paso C-2, o a partir del compuesto (17) de acuerdo con el paso C-4. El compuesto (14) se puede producir a partir del compuesto (12) de acuerdo con el paso C-1, y el compuesto (17) se puede producir a partir del compuesto (12) de acuerdo con el paso C-3.

[0203]

(Paso C-1)

El compuesto (14) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (12) con el compuesto (13) en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, sales básicas, bases orgánicas, alcóxidos metálicos, hidruros de metal alcalino, litios orgánicos y similares. La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (12). La cantidad del compuesto (13) que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (12). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y

similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de -100 a 100°C, con preferencia -78 a 50°C.

[0204]

(Paso C-2)

El compuesto (9) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (14) con el compuesto (15) en presencia de una base. La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso C-1.

[0205]

(Paso C-3)

El compuesto (17) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (12) con el compuesto (16) en presencia de una base. La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso C-1.

[0206]

(Paso C-4)

El compuesto (9) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (17) con el compuesto (18) en presencia de una base. La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso C-1.

[0207]

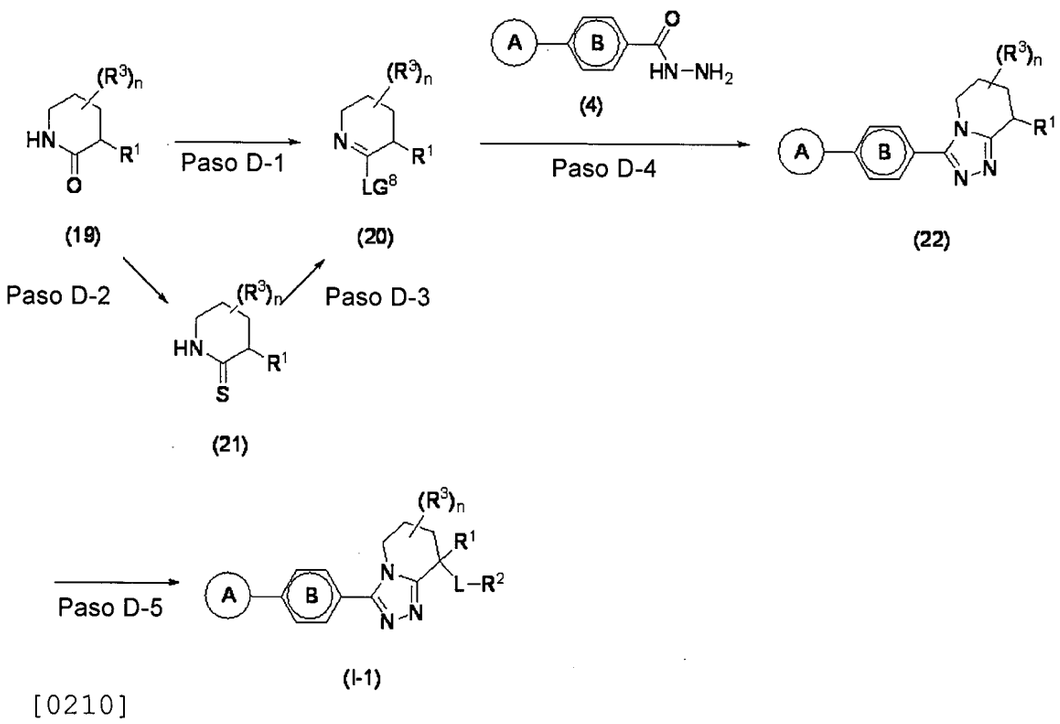
Los compuestos (12), (13), (14), (15), (16), (17) y (18) pueden ser productos disponibles en el comercio, o además se pueden producir mediante un método conocido *per se* o un método análogo al mismo.

[0208]

Método de producción D:

(Reacción 04)

[0209]



[0210]

donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

El compuesto (I-1) se puede producir a partir del compuesto (20) de acuerdo con una serie de pasos de reacción a partir del paso D-4 al paso D-5. El compuesto (20) se puede producir a partir del compuesto (19) de acuerdo con el paso D-1, o a partir del compuesto (21) de acuerdo con el paso D-3. El compuesto (21) se puede producir a partir del compuesto (19) de acuerdo con el paso D-2.

[0211]

(Paso D-1)

El compuesto (20) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (19) con un agente alquilante. Ejemplos de agentes alquilantes incluyen trimetiloxonio tetrafluoroborato, trietiloxonio tetrafluoroborato, y similares. La cantidad del agente alquilante que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (19). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados,

hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de -100 a 100°C, con preferencia 0 - 100°C.

El compuesto (20) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (19) con un agente de halogenación. Ejemplos del agente de halogenación incluyen oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo y similares. La cantidad del agente de halogenación que va a ser utilizado no es inferior a aproximadamente 1 - 100 moles, por 1 mol de compuesto (19). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando solvente o utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de 0 a 250°C, con preferencia 20 a 150°C.

[0212]

(Paso D-2)

El compuesto (21) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (19) con un agente de tiocarbonilación. Ejemplos del agente de tiocarbonilación incluyen el reactivo de Lawesson y similares. La cantidad del agente de tiocarbonilación que se va a utilizar es aproximadamente 0,5 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 0,5 - 2 moles, por 1 mol del compuesto

(19). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de 0 a 250°C, con preferencia 20 a 150°C.

[0213]

(Paso D-3)

El compuesto (20) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (21) con un agente alquilante. Ejemplos del agente alquilante incluyen yodometano, yodoetano y similares. La cantidad del agente alquilante que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (21). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, ésteres, cetonas y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de -100 a 100°C, con preferencia 0 - 100°C.

[0214]

(Paso D-4)

El compuesto (22) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (20) con el compuesto (4). La cantidad del compuesto (4) que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (20). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, alcoholes y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de 20 a 250°C, con preferencia 20 a 150°C.

[0215]

(Paso D-5)

El compuesto (I-1) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (22) con un compuesto representado por LG^9-R^2 en presencia de una base. La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso A-5.

El compuesto (I-1) se puede producir además haciendo reaccionar el compuesto (22) con un compuesto carbonilo en presencia de una base. La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso A-5.

El compuesto (I-1) se puede producir además haciendo reaccionar el compuesto (22) con oxígeno en presencia de una base. La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso A-5.

El compuesto (I-1) se puede producir además haciendo reaccionar el compuesto (22) con un compuesto de halogenación en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, sales básicas, bases orgánicas, alcóxidos metálicos, hidruros de metal alcalino, y

similares. La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (22). Ejemplos del agente de halogenación incluyen halógeno, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida) (NCS), N-fluoro-N'-clorometiltrietilendiamina bis(tetrafluoroborato) y similares. La cantidad del agente de halogenación que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (22). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de -100 a 100°C, con preferencia -78 a 50°C.

El compuesto (I-1) además se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (22) con un agente de cloración. Ejemplos del agente de cloración incluyen cloruro de sulfurilo y similares. La cantidad del agente de cloración que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 5 moles, por 1 mol del compuesto (22). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que

se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de -100 a 100°C, con preferencia -78 a 50°C.

[0216]

El compuesto (I-1) además se puede convertir a un compuesto deseado mediante una reacción de conversión del sustituyente conocida, una reacción de condensación, reacción de oxidación, reacción de reducción y similares, realizada en forma individual o mediante una combinación de dos o más de las mismas. Estas reacciones se pueden llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método que se describe en Shin Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vols. 14 y 15 (editado por la Sociedad Química de Japón); ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2ª. edición, Academic Press (ACADEMIC PRESS, INC.), 1989; Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, y similares, o un método análogo a las mismas. Por ejemplo, cuando R^1 es un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido, el grupo se puede convertir al grupo alcohol terciario deseado haciéndolo reaccionar con reactivo de Grignard, y cuando $-L-R^2$ es un átomo de halógeno, un compuesto (I-1) deseado, el cual es un compuesto donde -L- es -O- se puede obtener mediante una reacción de conversión utilizando el compuesto correspondiente representado por R^2-OH.

[0217]

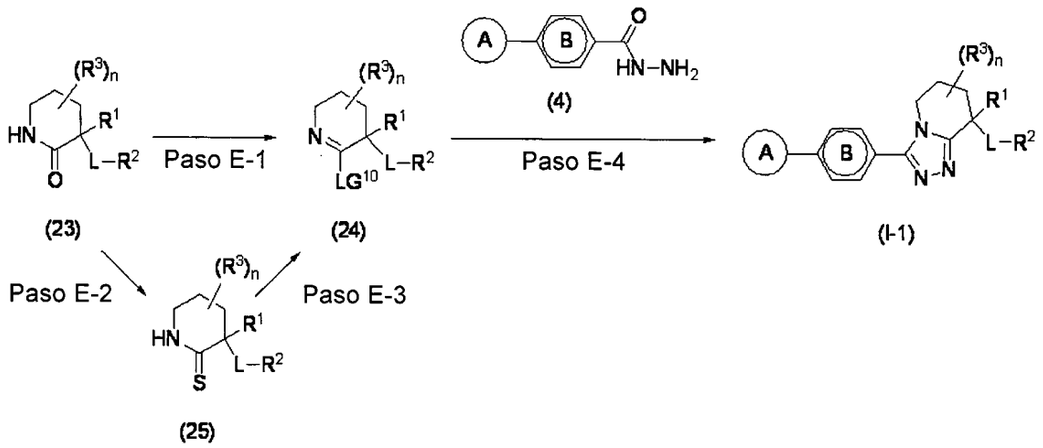
Los compuestos (4), (19), (20), (21) y (22) pueden ser productos disponibles en el comercio, o además se pueden producir de acuerdo con un método conocido *per se* o un método análogo al mismo.

[0218]

Método de producción E:

(Reacción 05)

[0219]



[0220]

donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

El compuesto (I-1) se puede producir a partir del compuesto (24) de acuerdo con el paso E-4. El compuesto (24) se puede producir a partir del compuesto (23) de acuerdo con el paso E-1, o a partir del compuesto (25) de acuerdo con el paso E-3. El compuesto (25) se puede producir a partir del compuesto (23) de acuerdo con el paso E-2.

[0221]

(Paso E-1)

El compuesto (24) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (23) con un agente alquilante. La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso D-1.

El compuesto (24) se puede producir además haciendo reaccionar el compuesto (23) con un agente de halogenación. La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso D-1.

[0222]

(Paso E-2)

El compuesto (25) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (23) con un agente de tiocarbonilación. La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso D-2.

[0223]

(Paso E-3)

El compuesto (24) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (25) con un agente alquilante. La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso D-3.

[0224]

(Paso E-4)

El compuesto (I-1) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (24) con el compuesto (4). La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso D-4.

[0225]

El compuesto (I-1) además se puede convertir a un compuesto deseado mediante una reacción de conversión del sustituyente conocida, una reacción de condensación, reacción de oxidación, reacción de reducción y similares, realizada en forma individual o mediante una combinación de dos o más de las mismas. Estas reacciones se pueden llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método que se describe en Shin Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vols. 14 y 15 (editado por la Sociedad Química de Japón); ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2ª edición, Academic Press (ACADEMIC PRESS, INC.), 1989; Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, y similares, o un método análogo a las mismas. Por ejemplo, cuando R^1 es un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido, el grupo se puede convertir al grupo alcohol terciario deseado haciéndolo reaccionar con el correspondiente reactivo de Grignard, y cuando $-L-R^2$ es un átomo de halógeno, un compuesto (I-1) deseado, el cual es un compuesto donde -L- es -O- se puede obtener mediante una reacción de conversión utilizando el compuesto correspondiente representado por R^2-OH.

[0226]

Los compuestos (4), (23), (24) y (25) pueden ser productos disponibles en el comercio, o además se pueden producir de acuerdo con un método conocido *per se* o un método análogo al mismo. El compuesto (23) además se puede

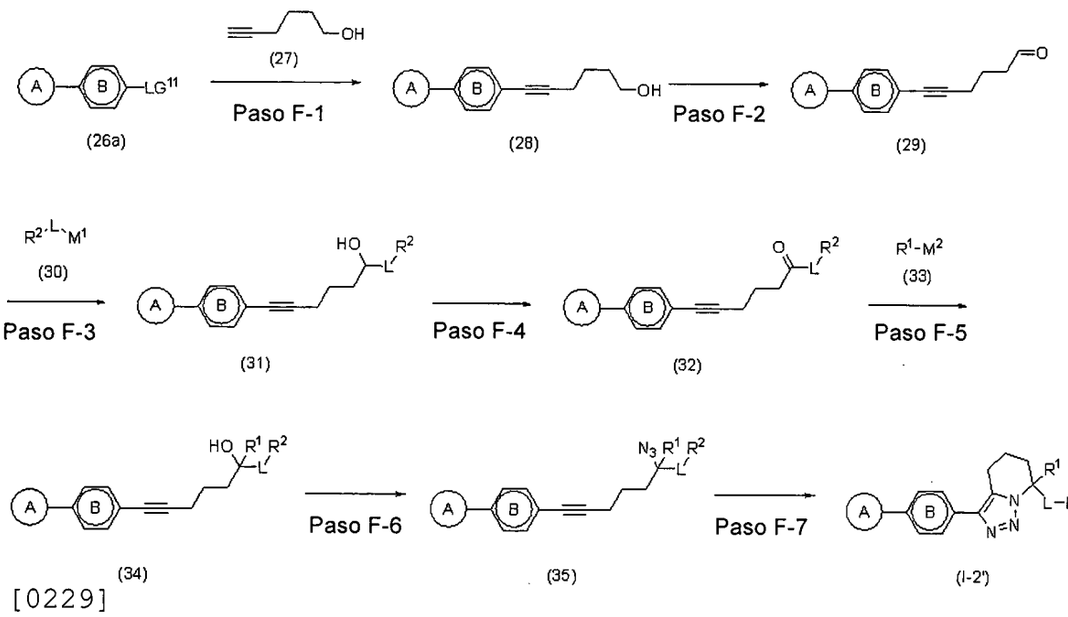
producir de acuerdo con el método que se describe en JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, página 737 (1959) y similares, o un método análogo al mismo.

[0227]

Método de producción F:

(Reacción 06)

[0228]

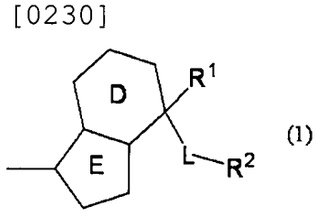


[0229]

donde cada uno de M^1 y M^2 es una mitad de una molécula que consiste de un átomo de magnesio y un átomo de halógeno (por ej., un átomo de bromo) de un reactivo de Grignard, o mitad de una molécula de átomo de litio de un reactivo de litio orgánico, y otros símbolos son como se definieron anteriormente.

En los compuestos (I), un compuesto (denominado compuesto (I-2)) donde la estructura parcial (1):

[0230]

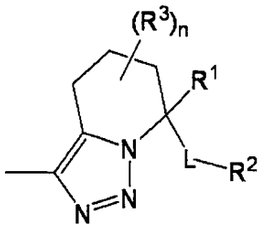


(1)

[0231]

es

[0232]



(1-2)

[0233]

se puede producir a partir del compuesto (26a) de acuerdo con una serie de pasos de reacción del paso F-1 al paso F-7. En el esquema de reacción antes mencionado, una estructura donde n es 0 se muestra como ejemplo. Cuando n es 1 - 6, se puede utilizar el compuesto de partida correspondiente donde R^3 en el número de n ha sido introducido, o R^3 en el número de n se puede introducir en las posiciones predeterminadas durante el paso de producción.

[0234]

(Paso F-1)

El compuesto (28) se puede producir condensando el compuesto (26a) con 5-hexin-1-ol (27) en presencia de una base orgánica y un catalizador metálico. La cantidad de la base orgánica que se va a utilizar no es menos de aproximadamente 1 mol, por 1 mol del compuesto (26a), y una base orgánica también se puede utilizar como solvente. Ejemplos del catalizador metálico incluyen una combinación de un compuesto de paladio (por ej., diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), acetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trietilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) cloruro, un complejo con acetato de paladio(II) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, etc.] con un compuesto de cobre [por ej., yoduro de cobre(I), etc.]. La cantidad del catalizador metálico que se va a utilizar es aproximadamente 0,000001 - 5 moles, con preferencia aproximadamente 0,0001 - 1 mol, por 1 mol del compuesto

(26a). Cuando un catalizador metálico inestable al oxígeno se utiliza en esta reacción, por ejemplo, la reacción se realiza con preferencia en una corriente de gas inactivo tal como gas argón, gas nitrógeno y similares. Esta reacción se realiza en forma ventajosa sin solvente o utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como bases orgánicas, alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, ésteres, agua y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción es en general de 0 a 250°C, con preferencia de 20 a 150°C. Además, se pueden irradiar microondas para promover la reacción.

[0235]

(Paso F-2)

El compuesto (29) se puede producir sometiendo el compuesto (28) a una reacción de oxidación. La reacción de oxidación se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con un método que se describe en Shin Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vols. 14 y 15 (editado por la Sociedad Química de Japón); ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2ª edición, Academic Press (ACADEMIC PRESS, INC.), 1989; Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, y similares.

[0236]

(Paso F-3)

El compuesto (31) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (29) con el reactivo metálico orgánico (30). Ejemplos del reactivo metálico orgánico incluyen reactivos de Grignard, reactivos de litio orgánico, y similares. La cantidad del reactivo metálico orgánico que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 10

moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (29). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de -100 a 100°C, con preferencia -78 a 50°C.

[0237]

(Paso F-4)

El compuesto (32) se puede producir sometiendo el compuesto (31) a una reacción de oxidación. La reacción de oxidación se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con un método que se describe en Shin Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vols. 14 y 15 (editado por la Sociedad Química de Japón); ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2ª· edición, Academic Press (ACADEMIC PRESS, INC.), 1989; Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, y similares.

[0238]

(Paso F-5)

El compuesto (34) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (32) con el reactivo metálico orgánico (33). La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso F-3.

[0239]

(Paso F-6)

El compuesto (35) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (34) con un agente de azidación en presencia de ácido. Ejemplos del ácido incluyen ácidos de Lewis, ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos y similares.

La cantidad del ácido que se va a utilizar es aproximadamente 0,1 - 20 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 5 moles, por 1 mol del compuesto (34). Ejemplos del agente de azidación incluyen trimetilsililazida, azida de sodio y similares. La cantidad del agente de azidación que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 20 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 5 moles, por 1 mol del compuesto (34). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de 0 a 250°C, con preferencia 20 a 150°C.

[0240]

(Paso F-7)

El compuesto (I-2') se puede producir sometiendo el compuesto (35) a una reacción de ciclación intramolecular. Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de

reacción en general es de 0 a 250°C, con preferencia 20 a 150°C.

[0241]

El compuesto (I-2') además se puede producir directamente a partir del compuesto (34) de acuerdo con el paso F-6.

[0242]

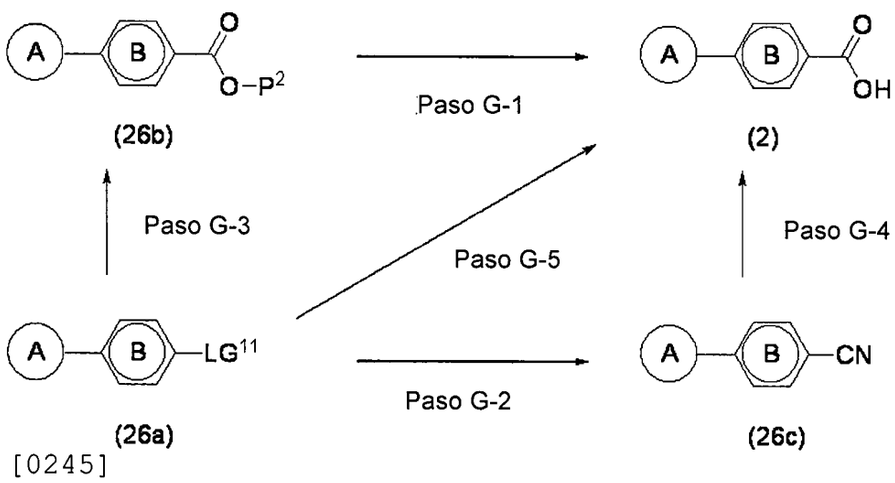
Los compuestos (26a), (27), (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34) y (35) pueden ser productos disponibles en el comercio, o además se pueden producir mediante un método conocido *per se* o un método análogo al mismo. El compuesto (26a) está comprendido en el compuesto (26) antes mencionado, y además se puede producir de acuerdo con el siguiente método de producción H. El compuesto (30) y el compuesto (33) además se puede producir de acuerdo con el método que se describe en Shin Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 12 (La Sociedad Química de Japón ed.) y similares, o un método análogo al mismo.

[0243]

Método de producción G:

(Reacción 07)

[0244]



[0245]

donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

El compuesto (2) se puede producir a partir del compuesto (26b) de acuerdo con el paso G-1, a partir del compuesto (26c) de acuerdo con el paso G-4, o a partir del compuesto (26a) de acuerdo con el paso G-5. El compuesto

(26b) se puede producir a partir del compuesto (26a) de acuerdo con el paso G-3, y el compuesto (26c) se puede producir a partir del compuesto (26a) de acuerdo con el paso G-2.

[0246]

(Paso G-1)

El compuesto (2) se puede producir eliminando un grupo protector del compuesto (26b). La eliminación de un grupo protector se puede realizar de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en Wiley-Interscience Inc., 1999, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts) y similares.

[0247]

(Paso G-4)

El compuesto (2) se puede producir sometiendo el compuesto (28) a hidrólisis. La reacción además se puede realizar en presencia de un ácido o una base para promover la reacción. Ejemplos del ácido incluyen cloruros de ácido tales como cloruro de acetilo y similares, ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, ácidos de Lewis y similares. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, sales básicas, bases orgánicas, alcóxidos metálicos, y similares. La cantidad del ácido que se va a utilizar es aproximadamente 0,01 - 100 moles, con preferencia aproximadamente 0,1 - 20 moles, por 1 mol del compuesto (26c). La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 0,01 - 100 moles, con preferencia aproximadamente 0,1 - 20 moles, por 1 mol del compuesto (26c). Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, agua o una mezcla solvente de agua y alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, sulfóxidos, cetonas, bases orgánicas aromáticas o similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10

minutos a 50 horas, con preferencia 30 minutos a 20 horas. La temperatura de reacción en general es de 0 a 200°C, con preferencia 0 a 140°C.

[0248]

(Paso G-5)

El compuesto (2) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (26a) con dióxido de carbono en presencia de una base. La cantidad de dióxido de carbono que se va a utilizar no es menos de aproximadamente 1 mol del compuesto (26a), y la reacción se puede realizar además en una corriente de dióxido de carbono. Además se puede utilizar hielo seco como fuente de dióxido de carbono. Ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino, amidas metálicas, litios orgánicos y similares. La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 2 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 1,5 moles, por 1 mol del compuesto (26a). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 30 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de -100 a 100°C, con preferencia -78 a 50°C.

[0249]

El compuesto (2) se puede producir además haciendo reaccionar el compuesto (26a) con monóxido de carbono en presencia de un catalizador metálico y agua. La cantidad de monóxido de carbono que se va a utilizar no es menos de aproximadamente 1 mol del compuesto (26a), y la reacción se puede realizar además en una corriente de monóxido de carbono. La cantidad de agua que se va a utilizar no es

menos de aproximadamente 1 mol, por 1 mol del compuesto (26a), y también el agua se puede utilizar como solvente. Como el catalizador metálico, el compuesto de paladio [por ej., acetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobis(trietilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) cloruro, un complejo con acetato de paladio(II) con 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, etc.] son los preferidos. La reacción se realiza en general en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, sales orgánicas, sales básicas y similares. La cantidad del catalizador metálico que se va a utilizar es aproximadamente 0,000001 - 5,0 moles, con preferencia aproximadamente 0,0001 - 1,0 mol, por 1 mol del compuesto (26a). La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 1,0 - 20 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 5 moles, por 1 mol del compuesto (26a). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, ésteres, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 1 minutos a 200 horas, con preferencia 5 minutos a 100 horas. La temperatura de reacción es en general de -10 a 200°C, con preferencia de 0 a 100°C. Además, se pueden irradiar microondas para promover la reacción.

[0250]

(Paso G-3)

El compuesto (26b) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (26a) con clorocarbonato de alquilo o carbonato de dialquilo en presencia de una base. Ejemplos de clorocarbonato de alquilo incluyen clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo y similares. Ejemplos del carbonato de dialquilo incluyen carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo y similares. La cantidad de clorocarbonato de alquilo o carbonato de dialquilo que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (26a). Ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino, amidas metálicas, litios orgánicos y similares. La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 2 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 1,5 moles, por 1 mol del compuesto (26a). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 30 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de -100 a 100°C, con preferencia -78 a 50°C.

[0251]

El compuesto (26b) se puede producir además haciendo reaccionar el compuesto (26a) con monóxido de carbono en presencia de un catalizador metálico y un alcohol. La cantidad de monóxido de carbono que se va a utilizar no es menos de aproximadamente 1 mol del compuesto (26a), y la reacción se puede realizar en una corriente de monóxido de carbono. Ejemplos de alcoholes incluyen metanol, etanol y similares. La cantidad de alcohol que se va a utilizar no

es menos de aproximadamente 1 mol, por 1 mol del compuesto (26a), y un alcohol además se puede utilizar como solvente. Como el catalizador metálico, los compuestos de paladio [por ej., acetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobis(trietilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) cloruro, un complejo con acetato de paladio(II) con 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, etc.] son los preferidos. La reacción se realiza en general en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, bases orgánicas, sales básicas y similares. La cantidad del catalizador metálico que se va a utilizar es aproximadamente 0,000001 - 5,0 moles, con preferencia aproximadamente 0,0001 - 1,0 mol, por 1 mol del compuesto (26a). La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 1,0 - 20 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 5 moles, por 1 mol del compuesto (26a). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, ésteres, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 1 minuto a 200 horas, con preferencia 5 minutos a 100 horas. La temperatura de reacción es en general de -10 a 200°C, con preferencia de 0 a 100°C. Además, se pueden irradiar microondas para promover la reacción.

[0252]

(Paso G-2)

El compuesto (26c) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (26a) con cianuro en presencia de un catalizador metálico. Ejemplos del cianuro incluyen cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianuro de zinc, hexacianoferrato de potasio (II) y similares. La cantidad de cianuro que se va a utilizar es aproximadamente 0,8 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 5 moles, por 1 mol del compuesto (26a). Como el catalizador metálico, se utilizan los complejos metálicos que tienen varios ligandos, y ejemplos de los mismos incluyen compuestos de paladio [por ej., acetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobis(trietilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) cloruro, un complejo de acetato de paladio(II) con 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno etc.], compuestos de níquel [por ej., tetrakis(trifenilfosfina)níquel(0), bis(trietilfosfina)níquel(II) cloruro, bis(trifenilfosfina)níquel(II) cloruro, etc.], compuestos de cobre [por ej., óxido de cobre, yoduro de cobre (I), sulfato de cobre, cloruro de cobre (II), etc.] y similares. La cantidad del catalizador metálico que se va a utilizar es aproximadamente 0,00001 - 5 moles, con preferencia aproximadamente 0,001 - 1 mol, por 1 mol del compuesto (26a). Esta reacción se realiza con preferencia en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, bases orgánicas, alcóxidos metálicos, hidruros de metal alcalino, amidas metálicas, sales básicas y similares. La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 1,0 - 20 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 5 moles, por 1 mol del compuesto (26a). En esta reacción, se puede utilizar zinc como aditivo. La cantidad de zinc que se va a utilizar es aproximadamente 0,0001 - 5 moles, con preferencia aproximadamente 0,001 - 1 mol, por 1 mol del compuesto (26a). Cuando un catalizador

metálico inestable al oxígeno se utiliza en esta reacción, por ejemplo, la reacción se realiza con preferencia en una corriente de gas inactivo tal como gas argón, gas nitrógeno y similares. Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, ésteres, agua y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 30 minutos a 50 horas. La temperatura de reacción es en general de -10 a 250°C, con preferencia de 50 a 150°C. Además, se pueden irradiar microondas para promover la reacción.

[0253]

Los compuestos (26a), (26b), y (26c) pueden ser productos disponibles en el comercio, o además se pueden producir de acuerdo con un método conocido *per se* o un método análogo al mismo. Además, los compuestos (26a), (26b) y (26c) están comprendidos en el compuesto (26) mencionado a continuación, y además se pueden producir de acuerdo con el siguiente método de producción H.

[0254]

El método de producción del compuesto (26), y por ejemplo, los compuestos (26d), (26e), (26f), (26g), (26h) etc. del compuesto (26).

El compuesto (26d) es, del compuesto (26), un compuesto donde el anillo A es un anillo oxazol (el cual se une al anillo B en la posición 5 del anillo oxazol), los compuestos (26e) y (26f) son, del compuesto (26), compuestos donde el anillo A es un anillo oxazol que tiene opcionalmente grupos alquilo C_{1-6} que tienen opcionalmente sustituyentes (el cual se une al anillo B en la posición 5 del anillo oxazol), el compuesto (26g) es, del compuesto

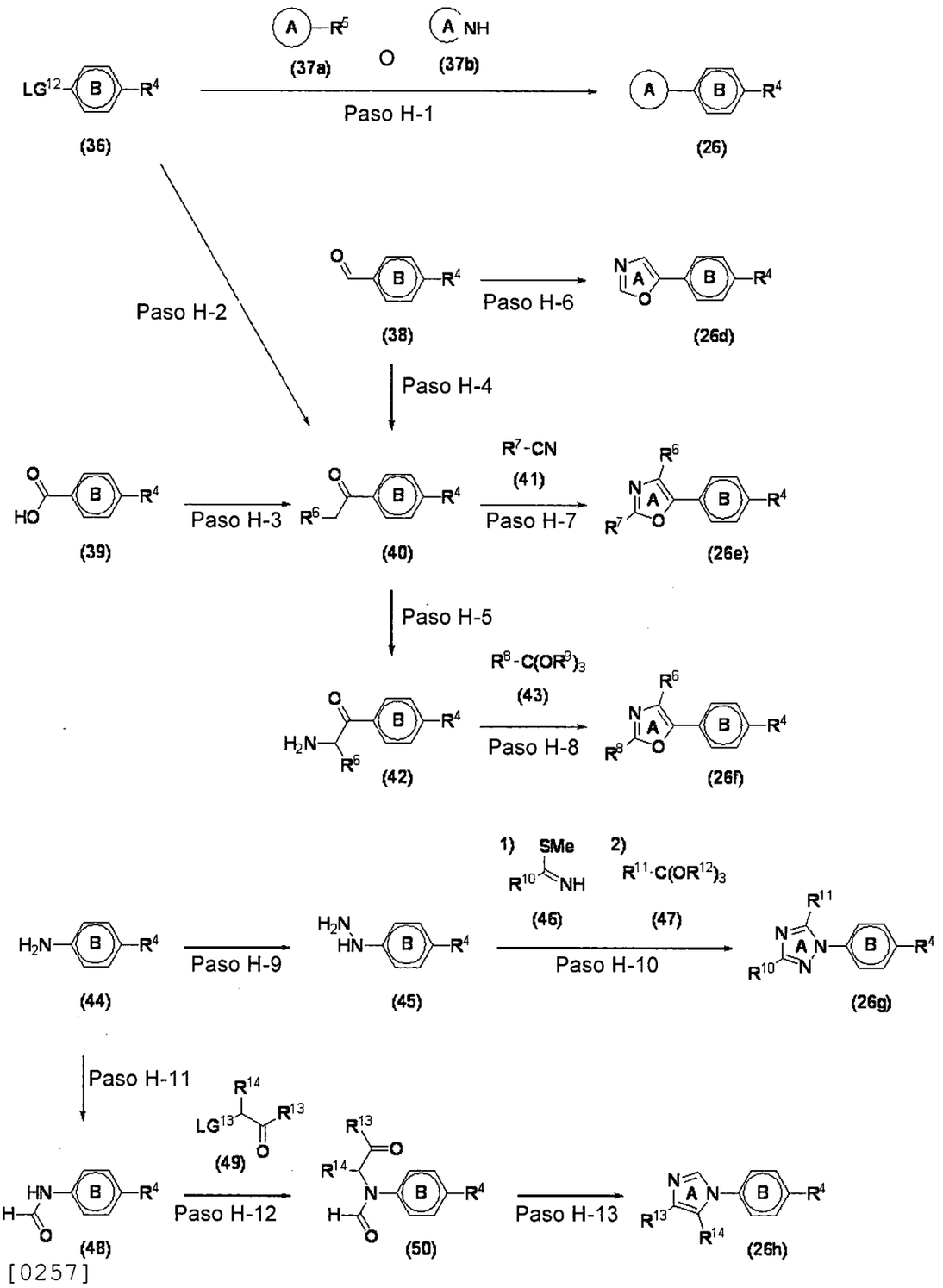
(26), un compuesto donde el anillo A es un anillo 1,2,4-triazol que tiene opcionalmente grupos alquilo C_{1-6} que tienen opcionalmente sustituyentes (el cual está unido al anillo B en la posición 1 del anillo triazol), y el compuesto (26h) es, del compuesto (26), un compuesto donde el anillo A es un anillo imidazol que tiene opcionalmente grupos alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente sustituyentes (el cual está unido al anillo B en la posición 1 del anillo imidazol).

[0255]

Método de producción H:

(Reacción 08)

[0256]



[0257]

donde $-R^4$ es un sustituyente tal como $-COOP^2$, $-LG^{11}$, -CN y similares; R^5 es un grupo boranilo que tiene opcionalmente sustituyentes, un grupo tri-alquilestannilo C1-6, un átomo de hidrógeno y similares; cada uno de R^6 - R^{14} es un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente sustituyentes o un átomo de hidrógeno; y otros símbolos son como se definieron anteriormente.

[0258]

El compuesto (26) se puede producir a partir del compuesto (36) de acuerdo con el paso H-1.

[0259]

(Paso H-1)

El compuesto (26) se puede producir condensando el compuesto (36) con el compuesto (37a). Como el grupo "boranilo que tiene opcionalmente sustituyentes" para R^5, un grupo dihidroxiboranilo, un grupo 4,4,5,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo y similares son los preferidos, y como el "grupo tri-alquilestannilo C_{1-6}" para R^5, un grupo tributilestannilo y similares son los preferidos. La reacción de condensación se realiza haciendo reaccionar el compuesto (36) con el compuesto (37a) en presencia de un catalizador metálico. Como el catalizador metálico, los compuestos de paladio [por ej., acetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobis(trietilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) cloruro, un complejo con acetato de paladio(II) con 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, etc.] son los preferidos. La reacción se realiza en general en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, sales básicas, y similares. La cantidad del compuesto (37a) que se va a utilizar es aproximadamente 0,1 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 0,8 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (36). La cantidad del catalizador metálico que se va a utilizar es aproximadamente 0,000001 - 5,0 moles, con preferencia aproximadamente 0,0001 - 1,0 mol, por 1 mol del compuesto (36). La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 20 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 5 moles, por 1 mol del compuesto (36). Cuando un catalizador metálico inestable al oxígeno se utiliza en estas reacciones, por ejemplo, la reacción se realiza con preferencia en una corriente de gas inactivo

tal como gas argón, gas nitrógeno y similares. Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, ésteres, agua y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 1 minuto a 200 horas, con preferencia 5 minutos a 100 horas. La temperatura de reacción es en general de 0 a 150°C, con preferencia de 50 a 150°C. Además, se pueden irradiar microondas para promover la reacción.

[0260]

El compuesto (26) se puede producir además condensando el compuesto (36) con el compuesto (37b) en presencia de un catalizador metálico. Como el catalizador metálico, se utilizan los complejos metálicos que tienen varios ligandos, y ejemplos de los mismos incluyen compuestos de paladio [por ej., acetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobis(trietilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) cloruro, un complejo de acetato de paladio(II) con 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno etc.], un complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) con 2-dicilohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (DavePhos) o 2-diciclohexilfosfino-2',4'.6'-triisopropiilbifenilo (XPhos), etc.], compuestos de níquel [por ej., tetrakis(trifenilfosfina)níquel(0), bis(trietilfosfina)níquel(II) cloruro, bis(trifenilfosfina)níquel(II) cloruro, etc.], compuestos de rodio [por ej., tris(trifenilfosfina)rodio(III) cloruro,

etc.], compuestos de cobalto, compuestos de cobre [por ej., óxido de cobre, yoduro de cobre (I), sulfato de cobre, cloruro de cobre (II), etc.], compuestos de platino y similares. De ellos, los compuestos de paladio y los compuestos de cobre son los preferidos. La cantidad del compuesto (37b) que se va a utilizar es aproximadamente 0,8 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 3 moles, por 1 mol del compuesto (36). La cantidad del catalizador metálico que se va a utilizar es aproximadamente 0,0001 - 5 moles, con preferencia aproximadamente 0,001 - 1 mol, por 1 mol del compuesto (36). Esta reacción se realiza con preferencia en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, bases orgánicas, alcóxidos metálicos, hidruros de metal alcalino, amidas metálicas, y similares. La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 20 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 5 moles, por 1 mol del compuesto (36). Cuando un catalizador metálico inestable al oxígeno se utiliza en esta reacción, por ejemplo, la reacción se realiza con preferencia en una corriente de gas inactivo tal como gas argón, gas nitrógeno y similares. Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, ésteres, agua y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 30 minutos a 50 horas. La temperatura de reacción es en general de -10 a 250°C, con preferencia de 50 a 150°C. Además, se pueden irradiar microondas para promover la reacción.

[0261]

El compuesto (26) se puede producir además condensando el compuesto (36) con el compuesto (37b). La cantidad del compuesto (37b) que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 20 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 5 moles, por 1 mol del compuesto (36). La reacción además se puede realizar en presencia de una base para promover la reacción. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, sales básicas, bases orgánicas, alcóxidos metálicos, hidruros de metal alcalino, amidas metálicas litios orgánicos y similares. La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 20 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 3 moles, por 1 mol del compuesto (36). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, ésteres, cetonas, bases orgánicas aromáticas, agua y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 30 minutos a 50 horas. La temperatura de reacción es en general de 0 a 250°C, con preferencia de 0 a 200°C. Además, se pueden irradiar microondas para promover la reacción.

[0262]

El compuesto (26d) se puede producir a partir del compuesto (38) de acuerdo con el paso H-6, el compuesto (26e) se puede producir a partir del compuesto (40) de acuerdo con el paso H-7, y el compuesto (26f) se puede producir a partir del compuesto (42) de acuerdo con el paso H-8.

[0263]

(Paso H-6)

El compuesto (26d) se puede producir sometiendo el compuesto (38) a una reacción de condensación con 1-[(isocianometil)sulfonil]-4-metilbenceno en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, sales básicas, bases orgánicas, alcóxidos metálicos, y similares. La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 0,8 - 20 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 5 moles, por 1 mol del compuesto (38). La cantidad de 1-[(isocianometil)sulfonil]-4-metilbenceno que se va a utilizar es aproximadamente 0,8 - 20 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 5 moles, por 1 mol del compuesto (38). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 50 horas, con preferencia 1 hora a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de -20 a 200°C, con preferencia 0 a 100°C.

[0264]

(Paso H-7)

El compuesto (26e) se puede producir sometiendo el compuesto (40) y el compuesto (41) a una reacción de condensación en presencia de un oxidante y un ácido. Ejemplos de oxidantes incluyen perácidos orgánicos tales como ácido perbenzoico, ácido cloroperbenzoico (MCPBA), ácido peracético y similares, percloratos tales como perclorato de litio, perclorato de plata, tetrabutilamonio perclorato y similares, periodatos tales como yodobenceno diacetato, periodato de sodio, periodinano de Dess-Martin, ácido o-yodooxibenzoico (IBX) y similares, manganatos tales como dióxido de manganeso, permanganato de potasio y

similares, plomos tales como tetraacetato de plomo, y similares, cromatos tales como clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio y similares, compuestos de nitrógeno inorgánico tales como nitrato de acilo, tetraóxido dinitrógeno, y similares, compuestos de halógeno tales como halógeno, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS) y similares, cloruro de sulfurilo, cloramina T, oxígeno, peróxido de hidrógeno y similares. La cantidad de oxidante que se va a utilizar es aproximadamente 0,8 - 20 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 5 moles, por 1 mol del compuesto (40). Ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, ácidos de Lewis y similares. La cantidad del ácido que se va a utilizar es aproximadamente 0,8 - 20 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 10 moles, por 1 mol del compuesto (40). Ejemplos del compuesto (41) incluyen alquilnitrilos C_{1-6} tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares, y similares. La cantidad del compuesto (41) que se va a utilizar no es menos de aproximadamente 0,8 mol, por 1 mol del compuesto (40), y el compuesto (41) se puede utilizar como solvente. El solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 30 minutos a 48 horas. La temperatura de reacción en general es de -20 a 200°C, con preferencia -10 a 100°C.

[0265]

(Paso H-8)

El compuesto (26f) se puede producir sometiendo el compuesto (42) y el compuesto (43) a una reacción de condensación. La reacción además se puede realizar en presencia de un ácido para promover la reacción. Ejemplos

del ácido incluyen ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, ácidos de Lewis y similares. La cantidad del ácido que se va a utilizar es aproximadamente 0,001 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 0,1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (42). Ejemplos del compuesto (43) incluyen ésteres de ortoácidos tales como ortoacetato de trimetilo, ortopropionato de trietilo, ortoformiato de trimetilo y similares, y similares. La cantidad del compuesto (43) que se va a utilizar no es menos de aproximadamente 0,8 mol, por 1 mol del compuesto (42), y el compuesto (43) se puede utilizar como solvente. Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, bases orgánicas aromáticas y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 50 horas, con preferencia 1 hora a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de -20 a 200°C, con preferencia 0 a 100°C.

[0266]

Los compuestos (26d), (26e) y (26f) además se pueden producir de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 13, página 2059 (2003) y similares, o un método análogo al mismo.

[0267]

El compuesto (40) se puede producir a partir del compuesto (36) de acuerdo con el paso H-2, o a partir del compuesto (38) de acuerdo con el paso H-4 o a partir del compuesto (39) de acuerdo con el paso H-3. El compuesto (42) se puede producir a partir del compuesto (40) de acuerdo con el paso H-5.

[0268]

(Paso H-2)

Como el paso H-2, por ejemplo, se puede utilizar un método que comprende someter el compuesto (36) y tributil(1-etoxivinil)estaño, etc., a una reacción de condensación, y similares.

[0269]

(Paso H-4)

Como el paso H-4, por ejemplo, se puede utilizar un método que comprende agregar un reactivo de Grignard representado por R^6CH_2MgBr y similares a un grupo aldehído del compuesto (38), el cual luego se somete a una reacción de oxidación, y similares.

[0270]

(Paso H-3)

Como el paso H-3, por ejemplo, se puede utilizar un método que comprende convertir un grupo carboxi del compuesto (39) a una amida de Weinreb, el cual luego se somete a una reacción con un reactivo de Grignard representado por R^6CH_2MgBr, etc., y similares. Como la reacción de conversión de un grupo carboxi a una amida de Weinreb se puede utilizar la reacción del compuesto (39) con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina. La reacción se puede realizar de la misma manera que en el paso A-1. La reacción subsiguiente con un reactivo de Grignard, representado por R^6CH_2MgBr etc., se puede realizar de acuerdo con un método que se describe en Shin Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vols. 14 y 15 (editado por la Sociedad Química de Japón); ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2ª. edición, Academic Press (ACADEMIC PRESS, INC.), 1989; Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, y similares.

[0271]

(Paso H-5)

Como el paso H-5, por ejemplo, se puede utilizar un método que comprende hacer reaccionar el compuesto (40), el cual es acetona, con un agente de halogenación para dar α-

halocetona, el cual luego se somete a una reacción con un agente de aminación, etc., y similares. 120

[0272]

Esta reacción se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con un método que se describe en Shin Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vols. 14 y 15 (editado por la Sociedad Química de Japón); ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2ª· edición, Academic Press (ACADEMIC PRESS, INC.), 1989; Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, y similares.

[0273]

El compuesto (26g) se puede producir a partir del compuesto (4) de acuerdo con una serie de pasos de reacción del paso H-9 y el paso H-10-.

[0274]

(Paso H-10)

El compuesto (26g) se puede producir condensando el compuesto (45) con el compuesto (46), el cual luego se somete a una reacción de condensación con el compuesto (47). Ejemplos del compuesto (46) incluyen imidotioatos de alquilo, yodhidrato de metil etanimidotioato, clorhidrato de metil propanimidotioato y similares, y el compuesto (46) se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en Indian Journal of Chemisty, Sección B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, vol. 21, página 272 (1982) y similares, o un método análogo al mismo. La cantidad del compuesto (46) que se va a utilizar es aproximadamente 0,8 - 5 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (45). El solvente en la reacción de condensación entre el compuesto (45) y el compuesto (46) no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción

121

varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 5 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de -20 a 200°C, con preferencia -10 a 100°C. La reacción de condensación con el compuesto (47) se puede realizar de la misma manera que en el paso H-8.

[0275]

(Paso H-9)

El compuesto (45) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (44) con nitrito en presencia de un ácido, el cual luego se somete a una reacción de reducción. Ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, ácidos de Lewis y similares. La cantidad de alcohol que se va a utilizar no es menos de aproximadamente 0,01 mol, por 1 mol del compuesto (44), y además se puede utilizar un ácido como solvente. Ejemplos de nitritos incluyen sales de nitrito tales como nitrito de sodio, nitrito de potasio y similares, ésteres de nitrito tales como isoamil nitrito y similares, y similares. La cantidad de nitrito que se va a utilizar es aproximadamente 0,8 - 10 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 5 moles, por 1 mol del compuesto (44). Ejemplos del agente redactor incluyen agentes de reducción tales como cloruro de estaño y similares, y similares. La cantidad del agente de reducción que se va a utilizar es aproximadamente 0,8 - 20 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 10 moles, por 1 mol del compuesto (44). El solvente en la reacción con nitrito no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, alcoholes, éteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, agua y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 5 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción es en general -30 a 100°C, con preferencia -20 a 80°C. El solvente en la reacción de

reducción no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, alcoholes, éteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 5 minutos a 100 horas, con preferencia 10 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de -30 a 100°C, con preferencia -20 - 80°C.

[0276]

El compuesto (26h) se puede producir a partir del compuesto (44) de acuerdo con una serie de pasos de reacción del paso H-11 y el paso H-12 y el paso H-13.

[0277]

(Paso H-11)

El compuesto (48) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (44) con un reactivo de formilación. Ejemplos del reactivo de formilación incluyen N,N-dimetilformamida, N-formilpiperidina, N-formilmorfolina, formiatos tales como formiato de etilo y similares, una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético, y similares. La cantidad del agente de formilación que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 100 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 30 moles, por 1 mol del compuesto (44). Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 30 minutos a 50 horas, con preferencia 30 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de 0 a 200°C, con preferencia 0 a 150°C.

[0278]

(Paso H-12)

El compuesto (50) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (48) con el agente de alquilación (49) en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, sales básicas, bases orgánicas, amidas metálicas, y similares. La cantidad de la base que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 5 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (48). La cantidad del agente alquilante (49) que se va a utilizar es aproximadamente 1 - 5 moles, con preferencia aproximadamente 1 - 2 moles, por 1 mol del compuesto (48). Por ejemplo, se puede agregar con preferencia yoduro de sodio, yoduro de potasio y similares para promover la reacción. Esta reacción se realiza en forma ventajosa utilizando un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está particularmente limitado en la medida que la reacción proceda y, por ejemplo, un solvente tales como éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, y similares o una mezcla de solvente de los mismos y similares son los preferidos. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente que se va a utilizar, en general es de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 30 minutos a 24 horas. La temperatura de reacción en general es de -20 a 200°C, con preferencia -10 a 150°C.

[0279]

(Paso H-13)

El compuesto (26h) se puede producir sometiendo el compuesto (50) a un tratamiento de calor en un solvente de ácido acético en presencia de acetato de amonio. La cantidad de acetato de amonio que se va a utilizar es aproximadamente 3 - 50 moles, con preferencia aproximadamente 5 - 30 moles, por 1 mol del compuesto (50). El tiempo de reacción es en general de 10 minutos a 100 horas, con preferencia 30 minutos a 24 horas. La

temperatura de reacción en general es de 0 a 100°C, con preferencia 50 - 100°C.

[0280]

El compuesto (26) se puede producir además de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método que se describe en European journal of organic chemistry, vol. 13, pág. 2970 (2006), Synthetic communications, vol. 36, página 2927 (2006), Journal of organic chemistry, vol. 44, página 4160 (1979), Journal of the chemical society, página 4251 (1954), WO 2008/77649 y similares, o un método análogo al mismo.

[0281]

Los compuestos (26), (26d), (26e), (26f), (26g) y (26h) además se pueden convertir a un compuesto deseado mediante una reacción de conversión del sustituyente conocida, una reacción de condensación, reacción de oxidación, reacción de reducción y similares, realizada forma individual o mediante una combinación de dos o más de las mismas. Estas reacciones se pueden llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método que se describe en Shin Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vols. 14 y 15 (editado por la Sociedad Química de Japón); ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2ª. edición, Academic Press (ACADEMIC PRESS, INC.), 1989; Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, y similares, o un método análogo a las mismas. Por ejemplo, cuando el anillo A tiene uno o más átomos de halógeno, uno o dos de los átomos de halógeno se pueden convertir a un grupo alquiloxi C_{1-6} haciendo reaccionar con un aquilóxido C_{1-6} de acuerdo con un método conocido *per se*, o un método análogo al mismo.

[0282]

Los compuestos (36), (37a), (37b), (38), (39), (40), (41), (42), (43), (44), (45), (46), (47), (48), (49) y (50) pueden ser productos disponibles en el comercio, o además se pueden producir mediante un método conocido *per se* o un método análogo al mismo.

[0283]

El compuesto de la presente invención se puede producir como cualquier configuración, isómero o estereoisómero, o una mezcla de los mismos. Estos isómeros se pueden obtener como productos individuales de acuerdo con el método de síntesis, el método de separación (por ej., concentración, extracción de solvente, cromatografía de columna, recristalización, etc.), método de resolución óptica (por ej., recristalización fraccionada, método de columna quiral, método diastereomérico, etc.) y similares conocidos *per se*. Además se pueden convertir a un isómero deseado calentando un catalizador ácido, un complejo de metal de transición, un catalizador metálico, un catalizador radical, foto-irradiación, un catalizador de base fuerte y similares de acuerdo con el método que se describe en Shin Jikken Kagaku Koza (New Experimental Chemistry Course), vol. 14, páginas 251-253 (editado por la Sociedad Química de Japón), Jikken Kagaku Kouza, 4ª. Ed. vol. 19, págs.273-274 (editado por la Sociedad Química de Japón) y similares o un método análogo al mismo.

[0284]

Entre los compuestos antes mencionados (2) - (50), aquéllos que tienen un isómero configuracional se pueden aislar y purificar, por ejemplo, mediante un medio de separación convencional tal como extracción, recristalización, destilación, cromatografía y similares, cuando se produce la isomerización, por lo que se puede producir un compuesto puro. Además la isomerización de enlace doble se puede promover calentando un catalizador ácido, un complejo de metal de transición, un catalizador metálico, un catalizador de especie radical, foto-irradiación, un catalizador de base fuerte y similares de acuerdo con el método que se describe en Shin Jikken Kagaku Koza (New Experimental Chemistry Course), vol. 14, páginas 251-253 (editado por la Sociedad Química de Japón), Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), 4ª. Ed., vol. 19, págs. 273-274 (editado por la Sociedad Química de

Japón) y similares o un método análogo al mismo, por lo que se puede obtener un isómero puro correspondiente. Aunque el compuesto de la presente invención tiene un estereoisómero que depende de la clase de sustituyente, no sólo el isómero mismo sino además una mezcla del mismo están comprendidos en la presente invención. En los pasos de reacción antes mencionados, siempre que se desee, el compuesto de la presente invención se puede producir mediante una hidrólisis, desprotección, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de hidrogenación, reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de extensión de cadena de carbono o reacción de intercambio de sustituyente, reacción de condensación, y similares, realizadas en forma individual o mediante una combinación de dos o más de las mismas. Estas reacciones se pueden llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método que se describe en Shin Jikken Kagaku Koza (New Experimental Chemistry Course), vols. 14 y 15 (editado por la Sociedad Química de Japón); ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2ª. edición, Academic Press (ACADEMIC PRESS, INC.), 1989; Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, y similares.

El compuesto de la presente invención se puede aislar y purificar mediante un medio conocido, por ejemplo, transferencia de fase, concentración, extracción de solvente, destilación fraccional, conversión líquida, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

[0285]

Cuando el compuesto de la presente invención se obtiene como compuesto libre, puede convertirse en una sal deseada mediante un método conocido *per se* o una modificación del mismo; por el contrario, cuando el compuesto (I) se obtiene en forma de una sal, puede convertirse en una forma libre u otra sal deseada mediante un método conocido *per se* o una modificación del mismo.

Cuando el compuesto de la presente invención tiene un isómero tal como un isómero óptico, estereoisómero, isómero posicional, isómero rotacional y similares, cualquier isómero y una mezcla del mismo también están comprendidos en el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, cuando un isómero óptico está presente en el compuesto de la presente invención, un isómero óptico que se resuelve a partir de un racemato también está comprendido en el compuesto de la presente invención. Estos isómeros se pueden obtener como productos individuales mediante el método de síntesis y el método de separación (por ej., concentración, extracción de solvente, cromatografía de columna, recristalización, etc.), método de resolución óptica (por ej., recristalización fraccionada, método de columna quiral, método diastereomérico, etc.) y similares conocidos *per se*.

El compuesto de la presente invención puede ser un cristal, y tanto una forma única de cristal como una mezcla cristalina están comprendidas en el compuesto de la presente invención. El cristal se puede producir por cristalización mediante un método de cristalización conocido *per se*. El compuesto de la presente invención puede ser un cocristal o sal de cocristal aceptable para uso farmacéutico. Aquí, el cocristal y la sal de cocristal significan sustancias cristalinas que consisten de dos o más clases de sólidos distintos a temperatura ambiente, cada uno tiene diferentes propiedades físicas (por ej., estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, propiedad de disolución y estabilidad, etc.). El cocristal y la sal de cocristal se pueden producir mediante un método de cocristalización conocido *per se*.

El compuesto de la presente invención puede ser un solvato (por ej., hidrato, etc.) o un no solvato (por ej., no hidrato, etc.), todos los cuales están también comprendidos en el compuesto de la presente invención.

120

Un compuesto marcado con un isótopo (por ej., ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{35}S, ^{125}I etc.) etc., y un convertidor de deuterio también están comprendidos en el compuesto de la presente invención. El compuesto de la presente invención, el cual está marcado o sustituido con un isótopo, se puede utilizar, por ejemplo, como un trazador (trazador PET) que se utiliza para la tomografía por emisión de positrones (PET), y es útil en el campo del diagnóstico médico, etc.

Un profármaco del compuesto de la presente invención significa un compuesto que se convierte al compuesto de la presente invención con una reacción debido a una enzima, ácido gástrico, etc. en la condición fisiológica en el cuerpo vivo, es decir, un compuesto que se convierte al compuesto de la presente invención por oxidación, reducción, hidrólisis, etc., de acuerdo con una enzima; y un compuesto que se convierte al compuesto de la presente invención por hidrólisis, etc., debido al ácido gástrico, etc.

Un profármaco del compuesto de la presente invención puede ser un compuesto que se obtiene sometiendo un grupo amino en el compuesto de la presente invención a una acilación, alquilación o fosforilación (por ej., un compuesto que se obtiene sometiendo un grupo amino en el compuesto de la presente invención a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación, *terc*-butilación, etc.); un compuesto que se obtiene sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto de la presente invención a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ej., un compuesto que se obtiene sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto de la presente invención a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación, etc.); un compuesto que se obtiene sometiendo un grupo carboxi en el compuesto de la presente invención a una esterificación o amidación (por

129

ej., un compuesto que se obtiene sometiendo un grupo carboxi en el compuesto de la presente invención a una esterificación de etilo, esterificación de fenilo, esterificación de carboximetilo, esterificación de dimetilaminometilo, esterificación de pivaloiloximetilo, esterificación de etoxicarboniloxietilo, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación de ciclohexiloxicarboniletilo, etc.) y similares. Cualquiera de estos compuestos se puede producir a partir del compuesto de la presente invención mediante un método conocido *per se*.

Un profármaco para el compuesto de la presente invención además puede ser uno que se convierte en el compuesto de la presente invención en una condición fisiológica, tales como las que se describen IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7 (Design of Molecules), págs. 163-198 (HIROKAWA SHOTEN).

[0286]

El compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo tiene una actividad inhibidora de la producción de amiloide β superior, muestra una baja toxicidad (por ej., toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción del fármaco, carcinogenicidad, etc.) y muestra estabilidad y disposición superior (absorción, distribución, metabolismo, excreción, etc.), y por lo tanto, es útil en la forma de un producto farmacéutico. Dado que el compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo tiene una acción para inhibir la producción de amiloide β en un mamífero (por ej., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, ovino, mono, humano, etc.), se puede utilizar como fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades posiblemente relacionadas con la producción de amiloide β. Ejemplos de las "enfermedades que se relacionan posiblemente con la producción de amiloide β" incluyen enfermedades neurodegenerativas (por ej., demencia senil, enfermedad de

130

Alzheimer, enfermedad de Parkinson, etc.) trastornos de la memoria (por ej., demencia senil, deterioro cognitivo leve (MCI - *mild cognitive impairment*), amnesia, etc.), trastornos nerviosos centrales isquémicos (por ej., angiopatía amiloide cerebral (CAA - *cerebral amyloid angiopathy*), etc.), enfermedad de Down y similares.

El compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo es útil preferentemente como inhibidor de la producción de amiloide β, o un fármaco profiláctico o un fármaco terapéutico para el deterioro cognitivo leve o la enfermedad de Alzheimer.

[0287]

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo (en adelante denominado "medicamento de la presente invención") se obtiene, por ejemplo, en la forma de un comprimido (que incluye el comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto con película, comprimido sublingual, comprimido de desintegración oral, comprimido bucal y similares), píldora, polvo, gránulo, cápsula (que incluye la cápsula blanda, microcápsula), pastillas, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, preparación de liberación controlada (por ej., preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida, microcápsula de liberación sostenida), aerosol, películas (por ej., películas de desintegración oral, película de parche de mucosa de cavidad oral), inyección (por ej., inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparación del tipo absorción transdérmica, ungüento, loción, preparación adhesiva, supositorio (por ej., supositorio rectal, supositorio vaginal), aglomerado, preparaciones nasales, preparación pulmonar (inhalante), colirios y similares utilizando el compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo solo o junto con un vehículo aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con un método conocido *per se* como método de producción de preparaciones farmacéuticas

131

(por ej., el método que se describe en la Farmacopea Japonesa, etc.). Puede administrarse fácilmente por vía oral o parenteral (por ej., intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraórgano, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, rectal, vaginal, intraperitoneal, intratumor, administración proximal tumoral, administración directa a una lesión y similares).

El contenido del compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo en el medicamento de la presente invención es aproximadamente 0,01 - 100% en peso del medicamento completo. Aunque la dosis del medicamento de la presente invención varía dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad, el síntoma y similares, es, por ejemplo aproximadamente 0,001 - aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, con preferencia aproximadamente 0,005 - aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia aproximadamente 0,01 - aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal como la cantidad del compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo, el cual es el principio activo, para el tratamiento, por ejemplo, de la enfermedad de Alzheimer por administración oral a un paciente adulto. Esta cantidad se administra preferentemente aproximadamente en 1 a 3 porciones al día de acuerdo con el síntoma.

[0288]

Ejemplos de vehículos aceptables para uso farmacéutico incluyen varias sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas que se utilizan en forma convencional como materiales de preparación. Por ejemplo, las cantidades adecuadas de aditivos tales como excipientes, lubricantes, aglutinantes y disgregantes para preparaciones sólidas, o solventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de isotonicidad, agentes amortiguadores y emolientes para preparaciones líquidas, y similares, y donde sea necesario, conservantes convencionales, agentes antioxidantes, colorantes, agentes endulzantes,

adsorbentes, agentes humectantes y similares se pueden utilizar en forma apropiada.

Ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro liviano, y similares. Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, y similares. Ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y similares. Ejemplos de disgregantes incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, almidón carboximetil sódico, L-hidroxipropilcelulosa, y similares. Ejemplos de solventes incluyen agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, y similares. Ejemplos de agentes solubilizantes incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, y similares. Ejemplos de agentes de suspensión incluyen tensioactivos tales como estearíltrietanolamina, lauril sulfato sódico, lauril aminopropionato, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, gliceril monoestearato, etc.; polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etc., y similares. Ejemplos de agentes de isotonicidad incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, y similares. Ejemplos del estabilizador de pH incluyen estabilizador de pH tales como fosfato, acetato, carbonato, citrato, etc., y similares. Ejemplos de emolientes incluyen alcohol bencílico y similares. Ejemplos de conservantes incluyen p-hidroxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico,

alcohol fenetílico, ácido dehidroacético, ácido sórbico y similares. Ejemplos de agentes antioxidantes incluyen sulfito, ácido ascórbico, α-tocoferol y similares.

[0289]

Cuando el compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo se aplica a cada una de las enfermedades antes mencionadas, se puede utilizar en combinación apropiada con un medicamento o un método de tratamiento que se emplea en general para la enfermedad.

A continuación, un uso combinado del compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo con un fármaco concomitante se denomina "el agente de combinación de la presente invención".

Ejemplos de este tipo de fármaco concomitante incluyen inhibidores de acetilcolinesterasa (por ej., donepezil, rivastigmina, galantamina etc.), inhibidores de la producción de la proteína amiloide β, secreción, acumulación, coagulación y/o deposición, inhibidores de β-secretasa, inhibidores de la coagulación de la proteína amiloide β, vacuna de la amiloide β, anticuerpo de la amiloide β, enzima degradadora del amiloide β, etc., fármacos de activación de la función cerebral (por ej., idebenona, memantina, vinpocetina etc.), fármacos terapeúticos para el comportamiento anormal, ambulatorio y similares los cuales se desarrollan con el avance de la demencia (por ej., sedante, agente antiansiedad, etc.), fármacos para la supresión del avance de la enfermedad de Alzheimer (Alzhemed etc.), inhibidores de la apoptosis, promotores de la regeneración de la diferenciación neuronal, fármacos anti-parkinsonianos (por ej., L-DOPA, deprenil, carbidopa+levodopa, pergolida, ropinirol, cabergolina, pramipexol, entacapone, lazabemida etc.), agentes terapeúticos para la esclerosis lateral amiotrófica (por ej., riluzol, etc., factor neurotrófico, etc.), antidepresivos (por ej., fluoxetina, sertralina, paroxetina, venlafaxina, nefazodona, reboxetina,

mirtazapina, clorhidrato de imipramina, duloxetina, escitalopram, mifepristona, doxepina etc.), fármacos antiansiedad (por ej., alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, diazepam, etizolam, flutoprazepam, lorazepam etc.), fármacos antiepilépticos (por ej., lamotrigina etc.), agentes que inducen el sueño (por ej., agentes que inducen el sueño sistema GABA tales como brotizolam, estazolam, flurazepam, nitrazepam, triazolam, flunitrazepam, lormetazepam, rilmazafone, quazepam, zopiclone, eszopiclone, zolpidem, zaleplon, indiplon, gabaxadol etc.; agentes que inducen el sueño sistema no-GABA tales como eplivaserin, pruvanserin, difenhidramina, trazodona, doxepina etc., ramelteon etc.), agentes terapeúticos para narcolepsia, agentes terapeúticos para esquizofrenia (por ej., olanzapina, risperidona, quetiapine, iloperidona, etc.), fármacos antiobesidad, fármacos no esteroidales antiinflamatorios (por ej., indometacina, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, diclofenac, naproxeno, piroxicam etc.), inhibidores de COX-2 (por ej., celecoxib, rofecoxib etc.), fármacos para la mejora de la circulación cerebral y el metabolismo (por ej., nicergolina, ibudilast, ifenprodil etc.), fármacos antirreumáticos modificados por la enfermedad (DMARDs), fármacos anticitocina (inhibidor de TN, inhibidor de MAP cinasa, etc.), fármacos esteroides (por ej., dexametasona, hexestrol, cortisona acetato, etc.), agentes terapeúticos para incontinencia, micción frecuente (por ej., flavoxato clorhidrato, oxibutinina clorhidrato, propiverina clorhidrato, etc.), fármacos terapéuticos para osteoporosis, agentes hipolipidémicos (por ej., simvastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, etc.), agentes antihipertensivos (por ej., captopril, delapril, enalapril, nifedipina, nicardipina, amlodipina, alprenolol, propranolol, metoprolol, losartán, valsartán, candesartán, etc.), agentes terapeúticos para diabetes (por ej., pioglitazona, rosiglitazona, metformina, glibenclamida, nateglinida, voglibose, etc.), agentes

antiplaquetarios (por ej., ticlopidina, heparina, urocinasa, alteplasa, tisoquinasa, nasaruplasa, cilostazol, etc.), agentes antioxidantes (por ej., ácido linolénico, ácido ascórbico, ácido icosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, tocoferol, etc.), vitaminas (por ej., tocoferol, ácido ascórbico, etc.), hormonas sexuales (por ej., estrógenos, estrona, estradiol, etc.), anticonvulsivos (por ej., carbamazepina, ácido valproico, clonazepam, vigabatrina, lamotrigina, gabapentina, etc.) y similares.

[0290]

Al combinar el compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo y un fármaco concomitante, se puede obtener un efecto superior tales como

(1) la dosis se puede reducir en comparación con la administración única del compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo, o un fármaco concomitante;

(2) el fármaco concomitante se puede seleccionar de acuerdo con la enfermedad de los pacientes (caso leve, caso severo, y similares);

(3) el período de tratamiento se puede establecer en forma más prolongada, seleccionando un fármaco concomitante que tiene un mecanismo de acción diferente del compuesto de la presente invención o un fármaco del mismo;

(4) un efecto de tratamiento sostenido se puede diseñar seleccionando un fármaco concomitante que tiene un mecanismo de acción diferente del compuesto de la presente invención o un fármaco del mismo;

(5) un efecto sinérgico se puede dar mediante el uso combinado del compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo, y un fármaco concomitante, y similares.

[0291]

El agente de combinación de la presente invención tiene baja toxicidad y, por ejemplo, el compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo, y/o el fármaco concomitante antes mencionado, se puede mezclar, de acuerdo con un método conocido *per se*, con un vehículo

aceptable para uso farmacéutico para dar composiciones farmacéuticas, tales como comprimidos (que incluyen comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con película), polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, emulsiones, suspensiones, inyecciones, supositorios, preparaciones de liberación sostenida, (por ej., comprimido sublingual, microcápsulas, etc.), yesos, comprimidos de disgregación por vía oral, películas de disgregación por vía oral, y similares, los cuales se pueden administrar en forma segura por vía oral o parenteral (por ej., administraciones subcutánea, tópica, rectal, intravenosa, etc.).

Ejemplos de vehículos aceptables para uso farmacológico útiles para la producción del agente de combinación de la presente invención incluyen varias sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas que se utilizan en forma convencional como materiales de preparación. Por ejemplo, las cantidades adecuadas de aditivos tales como excipientes, lubricantes, aglutinantes y disgregantes para preparaciones sólidas, o solventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de isotonicidad, agentes amortiguadores y emulgentes para preparaciones líquidas, y similares, y donde sea necesario, conservantes convencionales, agentes antioxidantes, colorantes, agentes endulzantes, adsorbentes, agentes humectantes y similares se pueden utilizar en forma apropiada.

[0292]

Cuando se utiliza el agente de combinación de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo, y el fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica del mismo se puede administrar a un sujeto de administración en forma simultánea, o se puede administrar en tiempos diferentes.

La dosificación del fármaco concomitante se puede determinar de acuerdo con la dosis que se utiliza clínicamente y se puede seleccionar en forma apropiada dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad, la combinación y similares.

[0293]

El modo de administración del agente de combinación de la presente invención no está particularmente restringido, y es suficiente que el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se combinen en la administración. Ejemplos de este modo de administración incluyen lo siguiente:

(1) administración de una única preparación que se obtiene mediante el procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo y el fármaco concomitante; (2) administración simultánea de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo y el fármaco concomitante, el cual se ha producido en forma separada, por la misma vía de administración; (3) administración de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo y el fármaco concomitante, el cual se ha producido en forma separada, mediante la misma vía de administración de manera escalonada; (4) administración simultánea de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo y el fármaco concomitante, el cual se ha producido en forma separada, mediante vías de administración diferentes; (5) administración de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo y el fármaco concomitante, el cual se ha producido en forma separada, mediante vías de administración diferentes en forma escalonada (por ej., administración en el orden del compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo y el fármaco concomitante, o en el orden inverso) y similares.

[0294]

La relación de composición del compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo y el fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención se puede seleccionar en forma apropiada dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, las enfermedades y similares.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de una preparación, y usualmente aproximadamente 0,01 a 100% en peso, con preferencia aproximadamente 0,1 a 50% en peso, con mayor preferencia aproximadamente 0,5 a 20% en peso, sobre la base de la preparación completa.

Aunque el contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de una preparación, usualmente es aproximadamente 0,01 a 100% en peso, con preferencia aproximadamente 0,1 a 50% en peso, con mayor preferencia aproximadamente 0,5 a 20% en peso, sobre la base de la preparación completa.

Aunque el contenido de los aditivos tales como el portador y similares en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación, en general es aproximadamente 1 a 99,99% en peso, con preferencia aproximadamente 10 a 90% en peso, sobre la base de la preparación completa.

Contenidos similares se pueden emplear para preparaciones individuales del compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo y el fármaco concomitante.

Ejemplos

[0295]

La presente invención además se explica en detalle a continuación haciendo referencia a los ejemplos, ejemplos experimentales y ejemplos de formulación. Sin embargo, los ejemplos no limitan la presente invención. La presente

invención se puede modificar sin apartarse del alcance de la invención.

En los siguientes ejemplos, la "temperatura ambiente" significa en general aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C. Las relaciones que se indican para las mezclas de solventes son relaciones de mezclado por volumen, a menos que se especifique lo contrario. % significa % en peso, a menos que se especifique lo contrario.

En la cromatografía de columna de gel de sílice, NH significa el uso de gel de sílice unido a aminopropilsilano. En HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), C18 significa el uso de gel de sílice unido a octadecilo. Las relaciones de los solventes de elución son relaciones de mezclado por volumen, a menos que se especifique lo contrario.

[0296]

En los siguientes ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas.

THF : tetrahidrofurano

DMF : N,N-dimetilformamida

DMSO : dimetilsulfóxido

ESI : método de electroaspersión

APCI : ionización química a presión atmosférica

$[M+H]^+$: pico iónico molecular

M : concentración molar

N : normalidad

TBAF : fluoruro de tetrabutilamonio

WSC : clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HOBt : monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol

IPE : éter diisopropílico

HATU : hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HPLC : cromatografía líquida de alta resolución

SFC : cromatografía de fluido supercrítico

[0297]

140

Se midió ^{1}H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protones) por RMN del tipo transformada de Fourier. Para el análisis, se utilizaron ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. Los picos con protones muy suaves tales como el grupo hidroxilo, el grupo amino y similares no se describen.

Se midió el EM (espectro de masa) por LC/MS (espectrómetro de masa por cromatografía líquida). Como el método de ionización, se utilizó el método ESI (ionización por electroaspersión), o APCI (ionización química a presión atmosférica). Los datos indican los experimentales. En general, se observa un pico iónico molecular. En el caso de un compuesto que tiene un grupo *terc*-butoxicarbonilo (-Boc), se puede observar un pico después de la eliminación de un grupo *terc*-butoxicarbonilo o grupo *terc*-butilo en forma de un ión de fragmento. En el caso de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo (-OH), se puede observar un pico después de la eliminación de H_2O en forma de un ión de fragmento. En el caso de una sal, se observa en general un pico iónico molecular o pico iónico de fragmento de forma libre.

La unidad de la concentración de muestra (c) en rotación óptica ([α]D) es g/100 ml.

El valor del análisis elemental (Anal.) muestras los que se calcularon (Calcd) y los experimentales (experimental).

[0298]

Ejemplo 1

2-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0299]

A) 8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

141

Una mezcla de 8-(4-cloro-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (200 mg), 4-cloro-3-fluorofenol (73,8 mg) y carbonato de potasio (66,3 mg) en DMF (2 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (73,5 mg).
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26-1,36 (3H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,39-2,56 (2H, m), 2,61-2,73 (1H, m), 4,09 (3H, s), 4,27-4,56 (3H, m), 4,92-5,03 (1H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 10,4, 2,7 Hz), 7,18-7,26 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0300]

B) 2-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

A una mezcla de 8-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (70,2 mg) en THF (1,3 ml) se agregó bromuro de metilmagnesio (solución 1M de THF, 670 µl) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (40,4 mg).

142

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22-1,32 (3H, m), 1,57-1,66 (3H, m), 1,99-2,10 (1H, m), 2,13-2,25 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,39-2,50 (1H, m), 4,09 (3H, s), 4,22-4,35 (1H, m), 4,90-5,08 (2H, m), 6,56 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 10,6, 2,7 Hz), 7,02 (1H, s), 7,10 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,88 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0301]

Ejemplo 2

2-{8-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0302]

A) 8-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

Una mezcla de 8-(4-cloro-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (200 mg), 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol (91 mg) y carbonato de potasio (199 mg) en DMF (2 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (108 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21-1,38 (3H, m), 2,21-2,31 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,42-2,71 (3H, m), 4,10 (3H, s), 4,29-4,53 (3H, m), 4,95-5,07 (1H, m), 6,96-7,18 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 5,9, 3,2 Hz), 7,46 (1H, dt, J = 9,1, 3,2 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,91 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0303]

143

B) 2-{8-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

A una mezcla de 8-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (103,1 mg) en THF (1,8 ml) se agregó bromuro de metilmagnesio (solución 1M de THF, 920 µl) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (31,5 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22-1,30 (3H, m), 1,57-1,64 (3H, m), 1,96-2,09 (1H, m), 2,14-2,29 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,40-2,51 (1H, m), 4,09 (3H, s), 4,29 (1H, ddd, J = 13,7, 12,0, 5,3 Hz), 4,92-5,09 (2H, m), 6,85-6,97 (2H, m), 7,00-7,12 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,88 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0304]

Ejemplo 3

8-(4-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

[0305]

A) 4-Bromo-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida

A una mezcla de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (10 g) en DMF (4,0 ml) se agregaron monoclorhidrato de N,O-dimetoxihidroxilamina (5,3 g), HOBt (8,0 g), N-etildiisopropilamina (23 ml) y WSC (11 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas y a continuación a 40°C durante 38 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó

solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución de hidróxido de sodio acuoso 1N, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (13 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,35 (3H, s), 3,55 (3H, brs), 7,29-7,40 (3H, m).

[0306]

B) 1-(4-Bromo-2-fluorofenil)etanona

A una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (13 g) en THF (4,0 ml) se agregó gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución de éter etílico 3M, 30 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (10 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,63 (3H, d, J = 5,3 Hz), 7,31-7,44 (2H, m), 7,77 (1H, t, J = 8,0 Hz).

[0307]

C) 5-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-oxazol

A una suspensión de diacetato de yodobenceno (6,7 g) en acetonitrilo (100 ml) se agregó gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (3,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una mezcla de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona (6,7 g) en acetonitrilo (20 ml) se agregó a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,6 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,54 (3H, s), 7,31-7,40 (3H, m), 7,52-7,65 (1H, m).

[0308]

D) Ácido 3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzoico

En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de cianuro de zinc(II) (41,3 g), 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-oxazol (150 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (10,8 g), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (13,0 g), polvo de zinc (4,60 g) y N,N-dimetilacetamida (600 ml) se agitó a 120°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1,4 litros), se agregaron amoníaco acuoso (20%, 100 ml) y agua (700 ml), y la mezcla se filtró a través de celita. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. A una mezcla del residuo en DMF (880 ml) se agregó gota a gota metóxido de sodio (28% de solución de metanol, 170 g) a 0°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y se agregó agua helada (300 g). El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se agregó al ácido clorhídrico 6N (1,3 litros). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 días, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua, se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (93,0 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,49 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,52 (1H, s), 7,56-7,65(2H, m), 7,71-7,76 (1H, m), 13,10 (1H, brs).

[0309]

E) 3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzohidrazida

Se agregó N,N'-carbonildiimidazol (115 g) a una suspensión de ácido 3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzoico (83,0 g) en THF (1 litro) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a -10°C, se agregó monohidrato de hidrazina (173 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente en la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, y se agregó agua al residuo. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua, se secó bajo presión reducida, y se lavó con IPE para dar el compuesto del título (85,8 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,48 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,53 (2H, brs), 7,44-7,58 (3H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,85 (1H, s).

[0310]

F) Ácido 2-(4-clorofenil)propanoico

En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del ácido (4-clorofenil)acético (13,6 g) en THF (140 ml) se agregó n-butillitio (solución de hexano 1,6M, 100 ml) a -60°C a 70°C, y la mezcla se dejó entibiar a 0°C. Una mezcla de yoduro de metilo (4,96 ml) en THF (40 ml) se agregó a la mezcla de reacción a 0°C - 10°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución de hidróxido de sodio acuoso 1N (2 x 100 ml), y el extracto se acidificó con ácido clorhídrico 3N (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), el extracto se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (13,3 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,49 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,71 (1H, q, J =7,2 Hz), 7,22-7,25 (2H, m), 7,27-7,31 (2H, m).

[0311]

G) Ácido 5-cloro-2-(4-clorofenil)-2-metilpentanoico

En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del ácido 2-(4-clorofenil)propanoico (13,3 g) en THF (140 ml) se agregó n-butillitio (solución de hexano 1,6M, 90,3 ml) a -60°C a -70°C, y la mezcla se dejó entibiar a -20°C. Se agregó 1-bromo-3-cloropropano (11,4 g) a la mezcla de reacción a -20°C a 10°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución de hidróxido de sodio acuoso 1N (2 x 100 ml), y el extracto se acidificó con ácido clorhídrico 3N (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), el extracto se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (15,7 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,58 (3H, s), 1,55-1,78 (2H, m), 2,07-2,11 (2H, m), 3,47-3,52 (2H, m), 7,30 (4H, m).

[0312]

H) N'-[5-cloro-2-(4-clorofenil)-2-metilpentanoil]-3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzohidrazida

A una mezcla de ácido 5-cloro-2-(4-clorofenil)-2-metilpentanoico (6,34 g), 3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzohidrazida (5,0 g) y trietilamina (6,78 ml) en DMF (50 ml) se agregó HATU (9,23 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), agua (150 ml) y salmuera saturada (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada (4x 50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (8,19 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ1,54-1,82 (2H, m), 1,66 (3H, s), 2,14-2,23 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,52 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,90 (3H, s), 7,35-7,37 (6H, m), 7,48 (1H,s), 7,69 (1H, d,

J = 8,4 Hz), 7,95 (1H, d, J = 4,2 Hz), 9,35 (1H, d, J = 4,5 Hz).

[0313]

I) 8-(4-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

A una mezcla de N'-[5-cloro-2-(4-clorofenil)-2-metilpentanil]-3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzohidrazida (4,0 g) y tetracloruro de carbono (1,57 ml) en acetonitrilo (25 ml) se agregó trifenilfosfina (8,56 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Otro lote sintetizado de manera similar se combinó y la mezcla se disolvió en éter dietílico. El material insoluble se eliminó por filtración. El solvente en el filtrado se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). A una mezcla del producto purificado en DMSO (50 ml) se agregó azida de sodio (1,88 g), y la mezcla se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, agua y salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. A una mezcla del residuo en THF (50ml)/ agua (5 ml) se agregó trifenilfosfina (7,60 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2,5 horas. El solvente en la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. Se agregó ácido acético (25 ml) al residuo, y la mezcla se agitó bajo calentamiento con reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución de

149

bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (3,80 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ1,77-1,91 (4H, m), 1,98-2,12 (2H, m), 2,42-2,50 (1H, m), 2,57 (3H, s), 3,97-4,20 (5H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,30 (3H, m), 7,50-7,51 2H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,4 Hz).

[0314]

Ejemplo 4

8-(4-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina ópticamente activa

Un racemato (3,77 g) de 8-(4-clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL IC LF001 (nombre comercial), 50 mm ID×500 mm L, producido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: etanol = 100%) para dar el compuesto del título (1,85 g) que tiene un tiempo de retención más corto.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,78-1,92 (4H, m), 1,94-2,09 (2H, m), 2,37-2,49 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,93-4,09 (4H, m), 4,11-4,22 (1H, m), 7,13-7,21 (2H, m), 7,28 (3H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0315]

Ejemplo 5

8-(4-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina ópticamente activa

Un racemato (3,77 g) de 8-(4-clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL IC LF001 (nombre comercial), 50 mm ID×500 mm L, producido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES,

150

LTD., fase móvil: etanol = 100%) para dar el compuesto del título (1,89 g) que tiene un tiempo de retención más largo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,74-1,92 (4H, m), 1,93-2,08 (2H, m), 2,36-2,49 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,94-4,06 (4H, m), 4,10-4,21 (1H, m), 7,13-7,21 (2H, m), 7,28 (3H, m), 7,49 (2H, d, J = 2,5 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,2 Hz).

[0316]

Ejemplo 8

3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-8-[4-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

[0317]

A) 3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 3.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,94-2,26 (3H, m), 2,34-2,47 (1H, m), 2,56 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,16-4,24 (2H, m), 4,47-4,57 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,34-7,39 (2H, m), 7,47-7,53 (2H, m), 7,57-7,63 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 7,9Hz).

[0318]

B) 3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-8-[4-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

A una mezcla de 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina (175 mg) en DMF (1,8 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 17,2 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó yoduro de metilo (0,0446 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de

951

columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (32,2 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60-2,21 (6H, m), 2,40-2,66 (4H, m), 3,92-4,29 (5H, m), 7,14-7,70 (7H, m), 7,84 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0319]

Ejemplo 9

8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-ol

[0320]

A) 8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 3.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,93-2,25 (3H, m), 2,29-2,44 (1H, m), 2,56 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,12-4,24 (2H, m), 4,36-4,49 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,46-7,54 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,1 Hz).

[0321]

B) 8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-ol

A una mezcla de 8-(3,4-diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (100 mg) en DMF (2 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 9,4 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos en el aire. 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 y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (40,3 mg).

152

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,96-2,12 (2H, m), 2,34-2,36 (2H, m), 2,58 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,09-4,30 (3H, m), 7,23 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 8,4 Hz),7,31 (1H, d, J= 1,2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,48 (1H, s), 7,53-7,54 (2H, m), 7,86 (1H,d, J = 8,1 Hz).

[0322]

Ejemplo 10

{8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanol

[0323]

A una mezcla de 8-(3,4-diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina (300 mg) en DMF (5 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 31,6 mg) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó paraformaldehído (39,6 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (42,5 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,76-1,93 (1H, m), 2,03-2,20 (2H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,83-3,89 (1H, m), 3,95-4,03 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,13-4,26 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,51 (1H,s), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0324]

Ejemplo 13

8-(Ciclopropilmetil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(metilsulfonil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina

[0325]

153

A una mezcla de 8-(ciclopropilmetil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(metilsulfanil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina(86,0 mg) en DMF (1 ml) se agregó hexahidrato de sal de magnesio del ácido monoperoxiftálico (87,4 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó hexahidrato de sal de magnesio del ácido monoperoxiftálico (87,4 mg) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con solución de tiosulfato de sodio acuoso (1M) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (27,8 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,07-0,17 (1H, m), 0,43 (2H, d, J = 8,0 Hz), 0,63-0,76 (1H, m, J = 6,0 Hz), 1,78-1,94 (1H, m), 2,07-2,21 (2H, m), 2,33-2,46 (2H, m), 2,56 (3H, s), 2,73 (1H, dd, J = 14,4, 3,2 Hz), 3,06 (3H, s), 3,99-4,20 (6H, m), 7,29 (1H, brs), 7,50 (2H, d, J = 3,3 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,83 (1H, d,J = 8,2 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,2 Hz).

[0326]

Ejemplo 16

8-(3,4-Difluorofenil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

[0327]

A) 8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 3.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 423,1.

[0328]

754

B) 8-(3,4-Difluorofenil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

A una mezcla de 8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (200 mg) en DMF (4 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 28,4 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó yoduro de etilo (45,2 µl) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. 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 y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (37,1 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-2,10 (2H, m), 2,34-2,53 (2H, m), 2,58 (3H, s), 3,40-3,64 (2H, m), 3,97-4,13 (4H, m), 4,24-4,36 (1H, m), 7,10-7,23 (2H, m), 7,29-7,41 (2H, m), 7,53 (2H, s), 7,87 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0329]

Ejemplo 17

8-(3,4-Difluorofenil)-8-etoxi-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

A una mezcla de 8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (200 mg) en DMF (4 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 28,4 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó yoduro de etilo (45,2 µl) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se

155

extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (31,6 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,80-1,95 (1H, m), 2,01-2,15 (2H, m), 2,22-2,34 (2H, m), 2,40-2,51 (1H, m), 2,57 (3H, s), 3,95-4,08 (4H, m), 4,12-4,21 (1H, m), 7,06-7,15 (2H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,29 (1H, brs), 7,52 (2H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0330]

Ejemplo 21

8-(Ciclopropilmetil)-8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina ópticamente activa

Un racemato (230 mg) de 8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (JG001, nombre comercial), 50 mm ID×500 mm L, producido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 500/500 (v/v) para dar el compuesto del título (118 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

[0331]

Ejemplo 22

8-(Ciclopropilmetil)-8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina ópticamente activa

Un racemato (230 mg) de 8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (JG001, nombre comercial), 50 mm ID×500 mm L, producido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 500/500 (v/v) para dar el compuesto del título (110 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

[0332]

Ejemplo 24

8-(3,4-Difluorofenil)-8-(metoximetil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

[0333]

En una atmósfera de argón, a una mezcla de {8-(3,4-diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanol (260 mg) en DMF (2,9 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 27,6 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó yoduro de metilo (0,0716 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (69,1 mg).

[0334]

Ejemplo 30

8-[(3,4-Diclorobencil)oxi]-8(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

A una mezcla de 8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (100 mg) en DMF (2 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 14,2 mg), y la mezcla se agitó durante 30 minutos en el aire. Se agregó hidruro de sodio (60%, 14,2 mg), y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en el aire. Se agregó 4-(bromometil)-1,2-diclorobenceno (85,2 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), y posteriormente se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (64,8 mg).
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,93-2,13 (2H, m), 2,47-2,54(2H, m), 2,57 (3H, s), 3,97-4,13 (4H, m), 4,23-4,28 (1H, m), 4,52-4,64 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 6,9 Hz),7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22-7,30 (2H, m), 7,37 (3H, m), 7,44 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0335]

Ejemplo 31

(6RS,8RS)-8-(3,4-difluorofenil)-8-(hidroximetil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-8-ol

[0336]

A) 4-Metilbencenosulfonato de 2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-3-cloropropilo

A una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 3-cloro-2-hidroxipropilo (17,4 g) e imidazol (13,4 g) en DMF (130 ml) se agregó *terc*-butil(cloro)dimetilsilano (14,9 g), y la mezcla se agitó durante 64 horas. Se agregó solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con hexano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (20,3 g).
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,05 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,82-0,88 (9H, m), 2,46 (3H, s), 3,40-3,53 (2H, m), 3,94-4,10 (3H, m), 7,36 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,75-7,85 (2H, m).

[0337]

B) *Terc*-butil[2-cloro-1-(yodometil)etoxi]dimetilsilano

A una mezcla de 2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-3-cloropropil 4-metilbencenosulfonato (20,3 g) en acetona (200 ml) se agregó yoduro de sodio (19,7 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se

concentró, se agregó agua al residuo, y la mezcla se extrajo con hexano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (13,4 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,13 (3H, s), 0,14 (3H, s), 0,90-0,96 (9H, m), 3,29-3,40 (2H, m), 3,53-3,61 (2H, m), 3,65-3,75 (1H, m).

[0338]

C) N'-[(3,4-difluorofenil)acetil]-3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzohidrazida

Una mezcla de 3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzohidrazida (4,10 g), ácido 3,4-difluorofenilacético (3,15 g), HATU (7,57 g) y trietilamina (2,77 ml) en DMF (77 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y el precipitado resultante se recolectó por filtración y se lavó con hexano y acetona para dar el compuesto del título (4,69 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,50 (3H, s), 3,54-3,62 (2H, m), 4,00 (3H, s), 7,14-7,24 (1H, m), 7,34-7,47 (2H, m), 7,50-7,64 (3H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,39 (2H, brs).

D) 2-(3,4-Difluorobencil)-5-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol

Una mezcla de N'-[(3,4-difluorofenil)acetil]-3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzohidrazida (4,69 g), tetracloruro de carbono (2,24 ml) y trifenilfosfina (12,3 g) en acetonitrilo (117 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró, y el filtrado se concentró. Se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo). Se agregó acetato de etilo al producto crudo obtenido, el precipitado se filtró, y el filtrado se concentró. Se agregó acetonitrilo al residuo

obtenido, y el precipitado resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (2,41 g).
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,55 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,26 (2H, s), 7,05-7,25 (3H, m), 7,53 (1H, s), 7,59-7,66 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0339]

E) (6RS,8SR)-6-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

A una mezcla de 2-(3,4-difluorobencil)-5-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol (2,41 g) en DMF (45 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 264 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó *terc*-butil[2-cloro-1-(yodometil)etoxi] dimetilsilano (2,52 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). A una mezcla del producto purificado en DMSO (7,6 ml) se agregó azida de sodio (199 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/salmuera, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo). A una mezcla del producto purificado en THF (46 ml) se agregaron difenilfosfino-poliestireno (1,99 mmoles/g, 4,58 g) y agua (4,6 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. Se agregó tolueno (46 ml) al residuo, y la mezcla se agitó bajo calentamiento con reflujo durante 1 hora. La mezcla de

reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (415 mg).
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,04 (3H, s), 0,11 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,98-2,09 (1H, m), 2,32-2,43 (1H, m), 2,56 (3H, s), 4,01-4,20 (5H, m), 4,44 - 4,51 (1H, m),4,59 (1H, dd, J = 11,1, 5,8 Hz), 7,01-7,25 (4H, m), 7,44 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,51 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,3 Hz).

[0340]

F) (6RS,8RS)-8-(3,4-difluorofenil)-8-(hidroximetil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-8-ol

A una mezcla de (6RS,8SR)-6-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (209 mg) en DMF (2,9 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 16,6 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó paraformaldehído (18,1 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. A una mezcla del residuo en THF (1,9 ml) se agregó TBAF (solución 1M de THF, 0,756 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó solución de cloruro de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (154 mg).

[0341]

Ejemplo 32

2-{8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0342]

A) (3,4-Difluorofenil)acetato de etilo

A una mezcla de (3,4-difluorofenil)acetato de etilo (9,70 g) en etanol (100 ml) se agregó ácido sulfúrico (55 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (11,3 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,56 (2H, s), 4,16 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,94-7,02 (1H, m), 7,04-7,16 (2H, m).

[0343]

B) (3,4-Difluorofenil)propanodiato de dietilo

Una mezcla de (3,4-difluorofenil)acetato de etilo (11,3 g) en THF (50 ml) se agregó a una mezcla de hidruro de sodio (60%, 4,74 g), carbonato de dietilo (34,2 ml) y THF (250 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (13,8 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (6H, t, J = 7,1 Hz), 4,16-4,29 (4H, m), 4,55 (1H, s), 7,08-7,20 (2H, m), 7,26-7,35 (1H, m).

[0344]

C) (2-Cianoetil)(3,4-difluorofenil)propanodiato de dietilo

En un atmósfera de argón, se agregó etóxido de sodio (20% de solución de etanol, 1,7 g) a una mezcla de (2-

cianoetil)(3,4-difluorofenil)propanodiato de dietilo (13,8 g) en *terc*-butilalcohol (50 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 40°C durante 30 minutos. Se agregó acrilonitrilo (3,34 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (15,2 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (6H, t, J = 7,1 Hz), 2,29-2,38 (2H, m), 2,53-2,65 (2H, m), 4,21-4,33 (4H, m), 7,00-7,09 (1H, m), 7,15 (1H, dd, J = 9,9, 8,2 Hz),7,21-7,30 (1H, m).

[0345]

D) 3-(3,4-Difluorofenil)-2-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de (2-cianoetil)(3,4-difluorofenil)propanodiato de dietilo (15,2 g), cobalto de Raney (75 g) y amoníaco (solución 2M de etanol, 150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con diisopropiléter para dar el compuesto del título (10,5 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 284,3.

[0346]

E) 3-(3,4-Difluorofenil)-2-tioxopiperidin-3-carboxilato de etilo

En un atmósfera de argón, se agregó reactivo de Lawesson (1,00 g) a una suspensión de 3-(3,4-difluorofenil)-2-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (1,00 g) en tolueno (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 4 horas, y se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el solvente se evaporó

bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (859 mg).
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45-1,62 (1H, m), 1,77-1,91 (1H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 2,63-2,75 (1H, m), 3,28-3,53 (2H, m), 4,26 (2H, q,J = 7,1 Hz), 7,07-7,19 (2H, m), 7,23-7,32 (1H, m), 8,57 (1H, brs).

[0347]

F) 8-(3,4-Difluorofenil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

Se agregó yoduro de metilo (0,536 ml) a una mezcla de 3-(3,4-difluorofenil)-2-tioxopiperidin-3-carboxilato de etilo (859 mg) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante toda la noche. El solvente se evaporó a presión reducida, y se agregaron etanol (10 ml) y 3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzohidrazida (710 mg) al residuo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante toda la noche, se agregó solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (970 mg).
+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 495,2.

[0348]

G) 2-{8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

En una atmósfera de argón, se agregó bromuro de metilmagnesio (solución 1M de THF, 1,0 ml) a una mezcla de 8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (100 mg) en THF (1 ml) bajo

enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó en enfriamiento con hielo durante 1 hora, se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (35,0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,77-1,93 (1H, m), 2,00-2,23 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,67-2,81 (1H, m), 3,92-4,18 (5H, m), 5,26 (1H, brs),7,03-7,18 (1H, m), 7,22-7,32 (2H, m), 7,35-7,44 (1H, m), 7,47-7,53 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0349]

Ejemplo 34

8-(4-Fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

[0350]

A una mezcla de 8-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina (80,0 mg) en metanol (1,8 ml) se agregó hidróxido de paladio (8,0 mg) y la mezcla se agitó durante 5 días bajo una corriente de hidrógeno. El catalizador se eliminó, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (26,0 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,90 (3H, s), 1,93-2,10 (3H, m), 2,36-2,50 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,94-4,09 (4H, m), 4,09-4,25 (1H, m), 6,91-7,06 (2H, m), 7,17-7,25 (2H, m), 7,27-7,30 (1H, m), 7,45-7,53 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0351]

Ejemplo 38

165

8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina ópticamente activa

Un racemato (166 mg) de 8-(3,4-diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL OD CA002 (nombre comercial), 50 mm ID×500 mm L, producido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 700/300) para dar el compuesto del título (56,6 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,76-1,93 (4H, m), 1,99-2,12 (2H, m), 2,39-2,50 (1H, m), 2,57 (3H, s), 3,97-4,09 (4H, m), 4,14-4,24 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,29-7,31 (1H, m), 7,35-7,42 (2H, m), 7,51 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,2 Hz).

[0352]

Ejemplo 39

8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina ópticamente activa

[0353]

Un racemato (166 mg) de 8-(3,4-diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL OD CA002 (nombre comercial), 50 mm ID×500 mm L, producido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 700/300) para dar el compuesto del título (58,4 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,78-1,94 (4H, m), 1,97-2,12 (2H, m), 2,44 (1H, dd, J= 13,6, 5,6 Hz), 2,57 (3H, s), 3,98-4,10 (4H, m), 4,14-4,24 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,35-7,42 (2H, m), 7,51 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0354]

Ejemplo 40

2-{8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}etanol

[0355]

A una mezcla de 8-(3,4-diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (200 mg) en DMF (5 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 31,6 mg) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (113 µl) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. 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 y el solvente se evaporó bajo presión reducida. A una mezcla del residuo en THF (2 ml) se agregó TBAF (solución 1M de THF, 439 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. 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 y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (26,9 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,69-1,84 (1H, m), 1,94-2,20 (2H, m), 2,31-2,51 (3H, m), 2,56 (3H, s), 3,53-3,75 (2H, m), 3,93-4,10 (4H, m), 4,14-4,27 (1H, m), 5,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,27-7,32 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48-7,53 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0356]

Ejemplo 41

1-{8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanamina

[0357]

A) {8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metilbencenosulfonato

A una mezcla de {8-(3,4-diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanol (178 mg) en piridina (3 ml) se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (84 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a 50°C durante toda la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (163 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 638,9.

[0358]

B) 1-{8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanamina

Una mezcla de {8-(3,4-diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metilbencenosulfonato (150 mg) y azida de sodio (45,8 mg) en DMSO (2 ml) se agitó a 100°C durante 2 días. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido se disolvió en THF (2 ml)/agua (2 ml), se agregó difenilfosfino-poliestireno (1,99 mmoles/g, 236 mg), y la mezcla se agitó a 60°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el solvente en filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (55,5 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,77-1,91 (1H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,23 (1H, td, J= 13,2, 2,6 Hz), 2,30-2,40 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,19 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,42 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,96-4,08 (4H, m), 4,12-4,22 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J =8,4, 2,3 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,50 (2H, s), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0359]

Ejemplo 42

N-({8-(3,4-diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metil)acetamida

[0360]

A una mezcla de 1-{8-(3,4-diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanamina (76,7 mg) y trietilamina (26,2 µl) en THF (1 ml) se agregó anhídrido acético con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (59,6 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,74-1,86 (1H, m), 1,89 (3H, s), 1,97-2,12 (2H, m), 2,33-2,44 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,58 (1H, dd, J = 13,6, 3,7 Hz), 3,94-4,10 (4H, m), 4,16-4,27 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J = 13,6, 8,4 Hz), 7,03-7,13 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (2H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0361]

Ejemplo 47

8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

[0362]

A) 3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-oxo-3-piperidincarboxilato de etilo (34,6 g), trimetiloxonio tetrafluoroborato (95%, 31,5 g) y acetonitrilo (600 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó 3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzohidrazida (50,0 g) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó solución de bicarbonato de sodio acuoso al residuo, el material insoluble se filtró a través de celita, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de metanol/acetato de etilo para dar el compuesto del título (29,0 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 383,3.

[0363]

B) 8-(3,4-Difluorobencil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

Se agregó 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (3,00 g) a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 340 mg) en DMF (5 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos con enfriamiento con hielo, se agregó bromuro de 3,4-difluorobencilo (1,53 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice

(acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (3,47g).

[0364]

Ejemplo 48

1-{8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}etanona

Se agregó bromuro de metilmagnesio (12% de solución de THF, 13 ml) a una mezcla de 8-(3,4-difluorofenil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (1,60 g) en THF (16 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó en enfriamiento con hielo durante 1 hora, se agregó bromuro de metilmagnesio (12% de solución de THF, 13 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó en enfriamiento con hielo durante 1 hora, se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano), y posteriormente se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (121 mg).

[0365]

Ejemplo 49

2-{8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

Se agregó bromuro de metilmagnesio (12% de solución de THF, 13 ml) a una mezcla de 8-(3,4-difluorofenil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (1,60 g) en THF (16 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó en enfriamiento con hielo durante 1 hora, se agregó bromuro de metilmagnesio (12% de

solución de THF, 13 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó en enfriamiento con hielo durante 1 hora, se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (740 mg).

[0366]

Ejemplo 50

2-{8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo

Un racemato (720 mg) de 2-{8-(3,4-difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL AD (nombre comercial), 50 mm IDx500 mm L, fase móvil: hexano/2-propanol = 400/600) para dar el compuesto del título (350 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

[0367]

Ejemplo 51

2-{8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo

Un racemato (720 mg) de 2-{8-(3,4-difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL AD (nombre comercial), 50 mm IDx500 mm L, fase móvil: hexano/2-propanol = 400/600) para dar el compuesto del título (345 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

[0368]

Ejemplo 52

{8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanol

[0369]

Una mezcla de 8-(3,4-difluorobencil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (180 mg) en THF (2 ml) se agregó a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (53,7 mg) en THF (2 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos con enfriamiento con hielo, y se agregó decahidrato de sulfato de sodio (500 mg) bajo enfriamiento con hielo La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (121 mg).

[0370]

Ejemplo 53

Acetato de {8-(3,4-difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metilo

[0371]

Una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina se agregó a una mezcla de {8-(3,4-difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanol (80,0 mg), anhídrido acético (19,4 µl), trietilamina (28,6 µl) y THF (1 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (72,5 mg).

[0372]

Ejemplo 54

8-(3,4-Difluorobencil)-8-(metoximetil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

[0373]

{8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanol (100 mg) se agregó a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 9,4 mg) en DMF (1 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó yoduro de metilo (14,7 µL) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (80,0 mg).

[0374]

Ejemplo 55

8-(3,4-Difluorobencil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida

[0375]

Una mezcla de 8-(3,4-difluorobencil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (100 mg), formamida (78,5 µL), metóxido de sodio (28% de solución de metanol, 200 µl) y DMF (1 ml) se agitó a 70°C durante 30 minutos, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua e IPE, se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (80,4 mg).

[0376]

Ejemplo 56

1-{8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}etanol

[0377]

Una suspensión de 1-{8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}etanona (85,0 mg) en THF (1 ml) se agregó a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (13,5 mg) en THF (1 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos con enfriamiento con hielo, y se agregó decahidrato de sulfato de sodio (140 mg) bajo enfriamiento con hielo La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (61,4 mg).

[0378]

Ejemplo 59

8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida

[0379]

A una mezcla de 8-(3,4-difluorofenil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (200 mg) en THF (1 ml)/metanol (1 ml) se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso 1N (0,39 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente en la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. A una mezcla del residuo, trietilamina (0,066 ml) y 2,2,2-trifluoroetilamina (0,037 ml) en DMF (2 ml) se agregó HATU (179 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), y posteriormente se recristalizó a partir de acetato de etilo/metanol para dar el compuesto del título (69,0 mg).
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,65-1,86 (2H, m), 1,94-2,06 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,68-2,79 (1H, m), 3,30 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,60 (1H, d, J = 13,5 Hz),3,71-3,92(2H, m), 3,99-4,13 (5H, m), 6,78-6,86 (1H, m), 6,86-6,96 (1H, m), 6,97-7,09 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,27 (1H, t, J = 6,3 Hz).
[0380]
Ejemplo 60
8-(3,4-Difluorobencil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida
[0381]

A una mezcla de 88-(3,4-difluorobencil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida (200 mg) en DMF (2 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 7,8 mg), a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó yoduro de metilo (0,012 ml) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), y posteriormente se recristalizó a partir de acetato de etilo/metanol para dar el compuesto del título (25,3 mg).
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,63-1,76 (1H, m), 1,79-1,94 (1H, m), 1,98-2,11 (1H, m), 2,43-2,61 (4H, m), 2,92 (3H, s), 3,58-3,73 (2H, m), 3,84-4,02 (2H, m), 4,03-4,09 (4H, m), 4,32-4,51 (1H, m), 6,82-7,09 (3H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz).
[0382]

Ejemplo 70

2-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0383]

A) 8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

Una mezcla de 8-(4-cloro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (200 mg), 4-cloro-3-fluorofenol (73,8 mg), carbonato de potasio (199 mg) y DMF (2 ml) se agitó a 100°C durante 30 minutos, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (127 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 527,3.

[0384]

B) 2-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

En una atmósfera de argón, se agregó bromuro de metilmagnesio (solución 1M de THF, 1,9 ml) a una suspensión de 8-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (200 mg) en THF (2 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó en enfriamiento con hielo durante 2 horas, se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (129 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,28 (3H, s), 1,59 (3H, s), 2,02-2,18 (3H, m), 2,38-2,49 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,91-4,07 (4H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,84 (1H, brs),6,52-6,66 (2H, m), 7,07-7,15 (1H, m), 7,23 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,47 (1H,d, J = 1,5 Hz), 7,51 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,1 Hz).

[0385]

Ejemplo 71

8-[(2-Bromo-5-fluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida

[0386]

A) 8-[(2-Bromo-5-fluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamilato de etilo

A una mezcla de 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (1.000 mg) en DMF (8 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 115 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en el aire. Se agregaron hidruro de sodio (60%, 115 mg) y 1-bromo-2-(bromometil)-4-fluorobenceno (1.051 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (920 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,02-2,64 (7H, m), 3,98-4,47 (7H, m), 4,78 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,09 (1H, d, J = 13,0 Hz), 6,83 (1H, td, J= 8,3, 3,0 Hz),

7,13-7,35 (2H, m), 7,39-7,61 (3H, m), 7,84 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0387]

8-[(2-Bromo-5-fluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida

De la misma manera que en el ejemplo 59, el compuesto del título se obtuvo a partir de 8-[(2-bromo-5-fluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamilato de etilo

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,18-2,43 (3H, m), 2,53-2,66 (4H, m), 3,78-3,97 (1H, m), 3,99-4,27 (6H, m), 4,58-4,70 (2H, m), 7,01 (1H, td, J = 8,2, 2,5 Hz), 7,22-7,33 (2H, m), 7,36-7,46 (2H, m), 7,46-7,54 (1H, m), 7,82-7,89 (1H, m), 8,42 (1H, t, J = 6,4 Hz).

[0388]

C) 8-[(2-Bromo-5-fluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida

De la misma manera que en el ejemplo 60, el compuesto del título se obtuvo a partir de 8-[(2-bromo-5-fluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,09-2,67 (7H, m), 3,40 (3H, br s), 3,67-4,53 (7H, m), 4,77 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,20-7,33 (2H, m), 7,38-7,59 (3H, m), 7,85 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0389]

Ejemplo 73

8-(4-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

[0390]

A) 1-(4-Bromo-2-fluorofenil)hidrazina

A una mezcla de 4-bromo-2-fluoroanilina (5,0 g) en ácido clorhídrico concentrado (25 ml) se agregó una mezcla de nitrito de sodio (1,9 g) en agua (2,5 ml) a -20°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agregó gota a gota a una mezcla de cloruro de estaño (19 g) en ácido clorhídrico concentrado (25 ml) a -20°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con éter dietílico. El sólido obtenido se neutralizó con 10% de solución de carbonato de potasio acuoso, y se agregó acetato de etilo. El material insoluble se eliminó por filtración, el filtrado se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,4 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,56 (2H, br, s), 5,41 (1H, br, s), 7,02 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 10,9, 2,3 Hz), 7,16-7,23 (1H, m).

[0391]

B) 1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol

A una mezcla de (4-bromo-2-fluorofenil)hidrazina (3,4 g) en metanol (25 ml) se agregó yodhidrato de metil etanimidotioato (3,6 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El solvente se evaporó bajo presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido en tolueno (20 ml) se agregaron ortoformiato de metilo (15 ml) y piridina (15 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 9 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,7 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,50 (3H, s), 7,40-7,51 (2H, m), 7,68-7,85 (1H, m), 8,52 (1H, d, J = 3,0 Hz).

[0392]

C) 3-Fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo

En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (1,02 g), carbonato de potasio (0,55 g) y trihidrato de hexacianoferrato(II) de potasio (0,68 g) en DMF (4 ml)/etanol (0,20 ml) se agregó acetato de paladio (45 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con agua y salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,51 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,53 (3H, s), 7,59-7,64 (2H, m), 8,15 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 8,1 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,7 Hz).

[0393]

D) 3-Metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo

A una mezcla de 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (0,51 g) en DMF (10 ml) se agregó metóxido de sodio (solución 5M de metanol, 1,51 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se agregó al agua helada, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua para dar el compuesto del título (0,34 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,51 (3H, s), 4,03 (3H, s), 7,33 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J = 1,5 Hz, 8,4 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,82 (1H, s).

[0394]

E) Ácido 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoico

A 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (0,34 g) se agregó ácido clorhídrico 6N (3

ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 120°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua para dar el compuesto del título (0,34 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,36 (3H, s), 3,97 (3H, s), 7,66-7,72 (2H, m), 7,81(1H, d, J = 8,1 Hz), 8,95 (1H, s).

[0395]

F) 2-{[3-Metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]carbonil}hidrazincarboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de ácido 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoico (0,15 g), hidrazincarboxilato de *terc*-butilo (0,17 g) y trietilamina (0,18 ml) en DMF (2 ml) se agregó HATU (0,49 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,36 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,53 (9H, s), 2,50 (3H, s), 3,99 (3H, s), 6,71 (1H, br), 7,45 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 8,1 Hz), 7,60 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,34 (1H, br), 8,80 (1H, s).

[0396]

G) Diclorhidrato de 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzohidrazida

A una mezcla de 2-{[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]carbonil}hidrazincarboxilato de *terc*-butilo (0,22 g) en metanol (2 ml) se agregó ácido clorhídrico (solución 4M de acetato de etilo, 1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,15 g).

^{1}H RNM (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,37 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,15 (4H, br), 7,68 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 8,7 Hz), 7,84 (1H, d, J

= 1,5 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,00 (1H, s), 11,95 (1H, s).

[0397]

H) 8-(4-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

De la misma manera que en el ejemplo 3, pasos H a I, el compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 5-cloro-2-(4-clorofenil)-2-metilpentanoico y diclorhidrato de 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzohidrazida.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ1,78-1,94 (4H, m), 1,97-2,10 (2H, m), 2,41-2,55 (4H, m), 3,97-4,08 (4H, m), 4,11-4,21 (1H, m), 7,16-7,22 (2H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,2 Hz).

[0398]

Ejemplo 74

8-(4-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

[0399]

A) 4-(Formilamino)-3-metoxibenzoato de metilo

A ácido fórmico (75 ml) se agregó gota a gota anhídrido acético (50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Una mezcla de 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo (25 g) en THF (100 ml) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua helada (700 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido se lavó con agua (400 ml) para dar el compuesto del título (25,8 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,93 (3H, s), 3,97 (3H, s), 7,58 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 1,5 Hz, 8,4 Hz), 7,97 (1H, brs), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (1H, d, J = 0,9 Hz).

[0400]

B) 4-[Formil(2-oxopropil)amino]-3-metoxibenzoato de metilo

A una mezcla de 4-[formil(2-oxopropil)amino]-3-metoxibenzoato de metilo (25,8 g), carbonato de cesio (80,4g) y yoduro de potasio (2,04 g) en DMF (115 ml) se agregó gota a gota cloroacetona (19,6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron carbonato de cesio (40,2 g) y cloroacetona (9,8 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron acetato de etilo y agua helada a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se separó. A la capa acuosa se agregó acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (32,6 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ2,13-2,32 (3H, m), 3,84-4,05 (6H, m), 4,49 (2H, s), 7,21-7,44 (1H, m), 7,56-7,78 (2H, m), 8,33 (1H,s).

[0401]

C) 3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo

Una mezcla de 4-[formil(2-oxopropil)amino]-3-metoxibenzoato de metilo (32,6 g) y acetato de amonio (47,5 g) en ácido acético (65,6 ml) se agitó a 140°C durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, se agregaron acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado con enfriamiento con hielo, y la capa orgánica se separó. A la capa acuosa se agregó acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol/hexano) para dar el compuesto del título (16,0 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,32 (3H, s), 3,95-3,96 (6H, m), 6,99 (1H,s), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71-7,74 (2H, m), 7,80 (1H,s).

[0402]

D) Ácido 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoico

Una mezcla de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo (16,0 g) en solución de hidróxido de sodio acuoso 2N (65 ml) y metanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 6N (pH = 3 - 4). Se agregó agua a la mezcla de reacción, y el precipitado se recolectó por filtración. El sólido se lavó con acetato de etilo y agua para dar el compuesto del título (8,07 g). Al filtrado se agregó salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/2-propanol. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (4,10 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 233,1.

[0403]

E) 2-{[3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]carbonil}hidrazincarboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla del ácido 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoico (12,1 g) e hidrazincarboxilato de *terc*-butilo (7,61 g) en DMF (100 ml) se agregó cianuro de dietilfosforilo (8,55 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó trietilamina (21,6 ml), y la mezcla se agitó durante toda la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (8,00 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,52 (9H, s), 2,28 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,80 (1H, br, s,), 6,90 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,53 (1H, s), 7,72 (1H, s), 9,09 (1H, br. s.).

[0404]

F) Diclorhidrato de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzohidrazida

A una mezcla de 2-{[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]carbonil}hidrazincarboxilato de *terc*-butilo (8,00 g) en acetato de etilo (50 ml) se agregó cloruro de hidrógeno (solución de acetato de etilo 4M, 100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el precipitado se recolectó por filtración. El sólido se recristalizó a partir de metanol/acetato de etilo para dar el compuesto del título (5,94 g).

EM (ESI+), experimental: 247.2.

[0405]

G) 8-(4-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

De la misma manera que en el ejemplo 3, pasos H a I, el compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 5-cloro-2-(4-clorofenil)-2-metilpentanoico y diclorhidrato de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzohidrazida.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 434,2.

[0406]

Ejemplo 75

2-{8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0407]

A) 3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzohidrazida

A una suspensión del ácido 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoico (5 g) en THF (60 ml) se agregó N,N'-carbonildiimidazol (6,98 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La

mezcla de reacción se enfrió a -10°C, se agregó monohidrato de hidrazina (10,44 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y se agregó agua. El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (0,70 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 247,3.

[0408]

B) 3-(3,4-Difluorofenil)-2-(metilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de etilo

Se agregó yoduro de metilo (0,520 ml) a una mezcla de 3-(3,4-difluorofenil)-2-tioxopiperidin-3-carboxilato de etilo (500 mg) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con solución de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (530 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 314,1.

[0409]

C) 8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

Se agregó 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzohidrazida (236 mg) a una mezcla de 3-(3,4-difluorofenil)-2-(metilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de etilo (300 mg) en etanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (217 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 494,2.

[0410]

D) 2-{8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 32, paso G, el compuesto del título se obtuvo a partir de 8-(3,4-difluorofenil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo.

[0411]

Ejemplo 80

2-{8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0412]

A) 3-(3,4-Difluorobencil)-2-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo

En una atmósfera de nitrógeno a una mezcla de 2-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (2,0 g) en DMF (20 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 0,47 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se agregó 4-(bromometil)-1,2-difluorobenceno (1,50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,82 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,54-1,66 (1H, m), 1,69-1,92 (2H, m), 2,11 (1H, dd, J = 11,4, 3,7 Hz), 2,99 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,03-3,11(1H, m), 3,21-3,32 (1H, m), 3,55 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,11-4,34 (2H, m), 6,12 (1H, brs), 6,88-7,18 (3H, m).

[0413]

B) 3-(3,4-Difluorobencil)-2-tioxopiperidin-3-carboxilato de etilo

A una mezcla de 3-(3,4-difluorobencil)-2-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (2,8 g) en tolueno (50 ml) se agregó reactivo de Lawesson (2,67 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,64 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46-1,57 (1H, m), 1,77-1,90 (1H, m), 1,90-2,12 (2H, m), 2,92-3,05 (1H, m), 3,27-3,39 (2H, m), 3,89 (1H, d,J = 14,0 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,99-7,14 (2H, m), 7,24-7,34 (1H, m), 8,43 (1H, brs).

[0414]

C) 2-{8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 75, pasos B a D, el compuesto del título se obtuvo a partir de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzohidrazida y 3-(3,4-difluorobencil)-2-tioxopiperidin-3-carboxilato de etilo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,59-1,74 (1H, m), 1,80-2,08 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,84 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,43-3,55 (1H, m), 3,65-3,79 (1H, m), 3,90-3,98 (4H, m), 5,09 (1H, brs), 6,53-6,70 (2H, m), 6,79-7,00 (2H,m), 7,05 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (1H, s), 7,74 (1H, s).

[0415]

Ejemplo 81

2-{8-Fluoro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0416]

A) 8-Fluoro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

En atmósfera de argón, se agregó 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (200 mg) a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 23 mg) en DMF (2 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos con enfriamiento con hielo, se agregó N-fluoro-N'-clorometiltrietilendiamina bis(tetrafluoroborato) (371 mg) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se vertió en solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (127 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 401,3.

[0417]

B) 2-{8-Fluoro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 49, el compuesto del título se obtuvo a partir de 8-fluoro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo.

[0418]

Ejemplo 82

8-Cloro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

[0419]

En una atmósfera de argón, 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (1,00 g) se agregó a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 115 mg) en DMF (10 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos con enfriamiento con hielo, se agregó N-clorosuccinimida (383 mg) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 minutos con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se vertió en solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (750 mg).

[0420]

Ejemplo 86

8-[5-(3,4-Diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

[0421]

A) 3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

A una mezcla de 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (5,0 g) en DMF (1,8 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 576 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se agregó yodometano (978 µl), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,40 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 397,1.

[0422]

B) Ácido 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxílico

Una mezcla de 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (1,5 g), solución de hidróxido de sodio acuoso 1N (7,57 ml) y THF (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico, y la capa orgánica se evaporó bajo presión reducida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y el sólido obtenido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (1,36 g)

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,84 (3H, s), 1,88-2,01 (1H, m), 2,01-2,28 (2H, m), 2,47-2,62 (4H, m), 4,02 (3H, s), 4,04-4,16 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,40 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,50 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0423]

C) 8-[5-(3,4-Diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

Una mezcla de ácido 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxílico (100 mg), clorhidrato de 3,4-diclorobenzohidrazida (79 mg9 y trietilamina (114 µL) en DMF (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1,5 ml), se agregaron tricloroacetonitrilo (114 µl) y trifenilfosfina (286 mg), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por

cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (38,8 mg).
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,11 (3H, s), 2,13-2,27 (2H, m), 2,29-2,44 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,80-2,93 (1H, m), 4,03 (3H, s), 4,06-4,16 (1H, m), 4,19-4,30 (1H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,50 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,89-7,95 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 2,3 Hz).

[0424]

Ejemplo 91

7-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-7-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina

[0425]

A) 1-(4-Bromo-2-metoxifenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol

De la misma manera que en el ejemplo 73, pasos A y B, el compuesto del título se obtuvo a partir de 4-bromo2-metoxianilina.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,47 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,19-7,22 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,59 (1H, brs).

[0426]

B) 6-{[3-Metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]hex-5-in-1-ol

Una mezcla de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (3,00 g), 5-hexin-1-ol (2,45 ml), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (786 mg), yoduro de cobre (I) (213 mg) y trietilamina (110 ml) se agitó a 70°C durante 14 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de celita. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,80 g).
+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 286,3.

[0427]

C) 6-{[3-Metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]hex-5-in-1-inal

Se agregó reactivo de Dess-Martin (4,99 g) a una mezcla de 6-{[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]hex-5-in-1-ol (2,80 g) en acetonitrilo (30 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución de 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 sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,11 g).
+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 284,3.

[0428]

D) 1-(3,4-Diclorofenil)-6-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]hex-5-in-1-ol

Se agregó bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio (solución de THF 0,5M, 13 ml) gota a gota a una mezcla de 6-{[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]hex-5-in-1-inal (900 mg) en THF (32 ml) a -78°C, y a mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento con hielo y a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio (solución de THF 0,5M, 13 ml) a la mezcla de reacción con enfriamiento de hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento con hielo. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (349 mg).
+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 430,1.

[0429]

E) 1-(3,4-Diclorofenil)-6-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]hex-5-in-1-ona

Se agregó reactivo de Dess-Martin (248 mg) a una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)-6-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]hex-5-in-1-ol (210 mg), acetonitrilo (2,1 ml) y DMSO (200 µL) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución de 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 sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (198 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 428,2.

[0430]

F) 2-(3,4-Diclorofenil)-7-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]hept-6-in-2-ol

Se agregó bromuro de metilmagnesio (12% de solución de THF, 550 µl) a una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)-6-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]hex-5-in-1-ona (198 mg) en THF (5 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó bromuro de metilmagnesio (12% de solución de THF, 550 µl) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos con enfriamiento con hielo. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (177 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 444,2.

[0431]

G) 7-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-7-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina

Se agregó complejo de trifluoruro de boro ~~borónico~~-éter dietílico (75,3 µl) a una mezcla de 2-(3,4-diclorofenil)-7-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]hept-6-in-2-ol (88,0 mg), trimetilsililazida (105 µL) y tolueno (4 ml) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a 70°C durante 15 minutos y a 110°C durante 6 horas, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (15,7 mg).

[0432]

Ejemplo 92

2-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0433]

A) 8-(3,4-Difluorofenoxi)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

A una mezcla de 3,4-difluorofenol (0,16 g) y carbonato de potasio (0,50 g) en DMF (5 ml) se agregó 8-cloro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (0,50 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,27 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,16-2,29 (1H, m), 2,34-2,52 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,65 (1H, dd, J = 11,1, 5,6 Hz), 4,03 (3H, s), 4,06-4,19 (1H, m), 4,25-4,46 (3H, m), 6,89-7,14 (3H, m), 7,26-7,29 (1H, m), 7,48 (1H, d,J = 1,1 Hz), 7,51 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0434]

B) 2-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 8-(3,4-difluorofenoxi)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (0,27 g) en THF (3 ml) se agregó solución de bromuro de metilmagnesio (solución de THF 1M, 2,62 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), y posteriormente se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,15 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (3H, s), 1,61 (3H, s), 2,03-2,17 (3H, m), 2,37-2,49 (1H, m), 2,57 (3H, s), 3,94-4,09 (4H, m), 4,21-4,31 (1H, m), 4,86 (1H, brs),6,52-6,60 (1H, m), 6,67 (1H, ddd, J = 11,6, 6,9, 2,9 Hz), 6,83-6,96 (1H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,53 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0435]

Ejemplo 99

2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0436]

A) 3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

A una mezcla de 3,4,5-trifluorofenol (0,19 g) y carbonato de potasio (0,50 g) en DMF (5 ml) se agregó 8-cloro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (0,50 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,28 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,17-2,31 (1H, m), 2,34-2,52 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,65 (1H, dd, J = 11,0, 5,5 Hz), 4,04 (3H, s), 4,07-4,19 (1H, m), 4,26-4,44 (3H, m), 6,96 (2H, dd, J = 9,1, 6,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,52 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0437]

B) 2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (0,28 g) en THF (5 ml) se agregó solución de bromuro de metilmagnesio (solución de THF 1M, 2,61 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó

con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano), y posteriormente se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,16 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,99-2,24 (3H, m), 2,38-2,49 (1H, m), 2,58 (3H, s), 3,97-4,09 (4H, m), 4,26-4,36 (1H, m), 4,90 (1H, brs),6,49 (2H, dd, J = 9,1, 6,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,53 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0438]

Ejemplo 103

2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[3-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0439]

A) 3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

Se agregó 8-cloro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (1,0 g) a una mezcla de 3-(trifluorometil)fenol (408 mg), carbonato de potasio (995 mg) y DMF (10 ml) a 90°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó solución de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (663 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 543,4.

[0440]

B) 2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[3-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

Se agregó bromuro de metilmagnesio (solución de THF 1M, 5,81 ml) a una mezcla de 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (630 mg) en THF (7 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (270 mg).
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (3H, s), 1,64 (3H, s), 2,01-2,21 (3H, m), 2,46 (1H, dd, J=10,4, 3,6Hz), 2,56 (3H, s), 3,91-4,02 (1H, m),4,03 (3H, s), 4,18-4,30 (1H, m), 4,88 (1H, brs), 6,68 (1H, s), 7,14-7,32 (4H, m), 7,41 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,52 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0441]

Ejemplo 104

2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0442]

A) 3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

Se agregó 8-cloro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (1,0 g) a una mezcla de 4-(trifluorometil)fenol (408 mg), carbonato de potasio (995 mg) y DMF (10 ml) a 90°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó solución de bicarbonato de sodio, y la

mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (520 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 543,4.

[0443]

B) 2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

Se agregó bromuro de metilmagnesio (solución de THF 1M, 4,75 ml) a una mezcla de 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (515 mg) en THF (7 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice básica (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (250 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (3H, s), 1,61 (3H, s), 2,01-2,21 (3H, m), 2,40-2,53 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,90-4,04 (1H, m),4,05 (3H, s), 4,16-4,31 (1H, m), 4,77 (1H, brs), 6,86 (2H, d, J=8,3Hz), 7,22-7,28 (1H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,7Hz),7,49 (1H, d, J=1,5Hz), 7,52 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0444]

Ejemplo 108

8-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida

[0445]

A) 8-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

A una mezcla de 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (1.000 mg) en DMF (15 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 115 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en el aire. Se agregaron hidruro de sodio (60%, 115 mg) y 4-(bromometil-1,2-difluorobenceno (812 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1.000 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 525,2.

[0446]

B) 8-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida

A una mezcla de 8-[(3,4-difluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (400 mg) en THF-metanol (1/1, 8 ml) se agregó gota a gota una solución de hidróxido de sodio acuoso 2N (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se neutralizó con ácido clorhídrico 1N, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (8 ml), y N,N-diisopropiletilamina (1,32 ml), clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina (309 mg), se agregaron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (113 mg) y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (219 mg). Después de agitar a temperatura ambiente, se agregó

solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (430 mg).
MS (ESI+): $[M+H]^+$ 578,2.

[0447]

C) 8-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida

A una mezcla de 8-[(3,4-difluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida (200 mg) en DMF (5 ml) se agregaron carbonato de cesio (169 mg) y yoduro de metilo (0,026 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF /2/1). El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (75 mg).
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,13-2,41 (2H, m), 2,40-2,60 (5H, m), 3,31 (3H, br s), 3,86-4,45 (7H, m), 4,62-4,78 (2H, m), 7,00-7,31 (4H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,51 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,3 Hz).

[0448]

Ejemplo 109

2-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0449]

A) 3-[3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

A una mezcla de 2-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (1,86 g) en acetonitrilo (20 ml) se agregó tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1,61 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzohidrazida (2,23 g) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recolectó por filtración, y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,32 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,99-2,13 (1H, m), 2,17-2,29 (2H, m), 2,30-2,43 (4H, m), 3,94 (3H, s), 3,99-4,11 (1H, m), 4,13-4,34 (4H, m), 6,98 (1H, s), 7,22-7,26 (1H, m), 7,35-7,39 (1H, m), 7,54 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,1 Hz).

[0450]

B) 8-Cloro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

En una atmósfera de argón, a una mezcla de 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (1,32 g) en DMF (11 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 0,14 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó N-clorosuccinimida (0,46 g) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de

sílice (acetato de etilo/hexano), y posteriormente se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,15 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,20-2,30 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,38-2,62 (2H, m), 2,73-2,86 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,04-4,16 (1H, m), 4,27 (1H, dt, J = 12,3, 4,4 Hz), 4,42 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,99 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,77 (1H, s).

[0451]

C) 2-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 92, paso A y B, el compuesto del título se obtuvo a partir de 4-cloro-3-fluorofenol y 8-cloro-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (3H, s), 1,61 (3H, brs), 2,04-2,18 (3H, m), 2,33(3H, s), 2,41-2,51 (1H, m), 3,94-4,06 (4H, m), 4,21-4,30 (1H, m), 4,77 (1H, brs), 6,56-6,65 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,13 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,19-7,24 (1H, m),7,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,78 (1H, s).

[0452]

Ejemplo 110

2-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo

[0453]

Un racemato (108 mg) de 2-{8-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL AD (nombre comercial), 50 mm IDx500 mm L, fase móvil: hexano/2-propanol = 600/400) para dar el compuesto del título (53 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (3H, s), 1,65-1,85 (4H, m), 2,09-2,22 (1H, m), 2,31-2,51 (2H, m), 2,55 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,10-4,21 (2H, m), 6,50-6,56 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J = 10,2, 2,5 Hz), 7,11-7,18 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,44 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,1 Hz).

[0454]

Ejemplo 111

2-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo

[0455]

Un racemato (108 mg) de 2-{8-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL AD (nombre comercial), 50 mm IDx500 mm L, fase móvil: hexano/2-propanol = 600/400) para dar el compuesto del título (53 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,73-1,91 (1H, m), 2,08-2,20 (1H, m), 2,30-2,45 (2H, m), 2,56 (3H, s), 4,01-4,25 (5H, m), 6,51-6,57 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J = 10,3, 2,6 Hz), 7,09-7,17 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,47 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz).

[0456]

Ejemplo 116

3-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}pentan-3-ol

[0457]

A) 8-(3,4-Difluorofenoxi)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

Una mezcla de 8-(4-cloro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-

206

a]piridin-8-carboxilato de etilo (2.000 mg), 3,4-difluorofenol (655 mg), carbonato de potasio (1.989 mg) y DMF (10 ml) se agitó a 90°C durante 30 minutos, y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1.240 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 511,4.

[0458]

B) 3-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}pentan-3-ol

En una atmósfera de argón, se agregó bromuro de etilmagnesio (solución 1M de THF, 11,8 ml) a una suspensión de 8-(3,4-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (1.200 mg) en THF (12 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó en enfriamiento con hielo durante 1 hora, se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (230 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,23-1,44 (1H, m), 1,58-1,81 (1H, m), 1,86-2,32 (5H, m), 2,37-2,50 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,89-4,07 (4H, m), 4,16-4,30 (1H, m), 4,72 (1H, brs), 6,52-6,60 (1H, m), 6,70 (1H, ddd, J = 11,7, 7,0, 2,8 Hz), 6,88 (1H, q, J = 9,1 Hz), 7,17-7,30 (1H, m), 7,44-7,55 (2H, m), 7,84 (1H, d).

[0459]

Ejemplo 117

3-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-3-ol

En una atmósfera de argón, se agregó bromuro de etilmagnesio (solución 1M de THF, 11,8 ml) a una suspensión de 8-(3,4-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (1.200 mg) en THF (12 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó en enfriamiento con hielo durante 1 hora, se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (400 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ1,00-1,22 (3H, m), 1,41-1,74 (2H, m), 1,98-2,22 (3H, m), 2,31-2,50 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,63 (1H, s), 3,97 (1H, ddd, J = 12,5, 9,4, 5,7 Hz), 4,04 (3H, s), 4,20 (1H, dt, J = 12,4, 4,2 Hz), 4,33-4,42 (1H, m), 6,56-6,65 (1H, m), 6,72 (1H, ddd, J = 11,5, 6,8, 2,8 Hz), 6,96 (1H, q, J = 9,1 Hz),7,13-7,31 (1H, m), 7,44-7,53 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0460]

Ejemplo 119

8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida

[0461]

A una mezcla de 8-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (300 mg) en THF (1,5 ml)/metanol (1,5 ml) se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso 1N (0,68 ml) a

temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente en la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. A una mezcla del residuo, trietilamina (0,16 ml) y 2,2,2-trifluoroetilamina (93 mg) en DMF (3 ml) se agregó HATU (260 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Los cristales precipitados se lavaron con IPE y se secaron para dar el compuesto del título (320 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,16-2,32 (2H, m), 2,47-2,69 (5H, m), 2,80 (2H, s), 3,74-3,92 (1H, m), 4,02-4,29 (4H, m), 6,70-6,77 (1H, m), 6,82 (1H, dd, J = 10,2, 2,6 Hz), 7,22-7,32 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,52 (1H, s), 7,86 (1H, d,J = 8,3 Hz), 8,21 (1H, t, J = 6,6 Hz).

[0462]

Ejemplo 122

[Método A]

2-{(8R)-3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]—8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

Un racemato (119 mg) de 2-{3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]—8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK (nombre comercial), 50 mm IDx500 mm L, fase móvil: hexano/2-propanol = 700/300) para dar el compuesto del título (60 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 2,00-2,25 (3H, m), 2,42 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,56 (3H, s), 3,93-4,10 (4H, m), 4,30 (1H, d, J = 12,1 Hz),4,89 (1H, brs), 6,47 (2H, dd, J = 8,4, 6,5 Hz), 7,21-7,24 (1H, m), 7,41-7,55 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0463]

[Método B]

209

2-{(8R)-3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0464]

A) 3-Cloro-2-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo

A una mezcla de 2-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (30 g) en THF (300 ml) se agregó gota a gota cloruro de sulfurilo (14,2 ml) a 0°C - 5°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera saturada (300 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/hexano (5/1, 60 mL×2) para dar el compuesto del título (32,7 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 206.1.

[0465]

B) 2-Oxo-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-3-carboxilato de etilo

A una mezcla de 3,4,5-trifluorofenol (14,4 g) y carbonato de potasio (40,3 g) en DMF (200 ml) se agregó 3-cloro-2-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (20 g), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregaron agua (200 ml) y salmuera saturada (200 ml) a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml), agua (200 ml) y salmuera saturada (200 ml x 2), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (24,61 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 318,1.

[0466]

C) (3R)-2-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-3-carboxilato de etilo

Un racemato (23,9 g) de 2-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-3-carboxilato de etilo se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (nombre comercial), 50 mm ID×500 mm L, producido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 900/100) para dar el compuesto del título (11,7 g) que tiene un tiempo de retención más corto.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 318,2.

[0467]

D) (3S)-2-(metilsulfanil)-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)-3,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de etilo

Se agregó reactivo de Lawesson (4,46 g) a una mezcla de (3R)-2-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-3-carboxilato de etilo (5,00 g) en tolueno (50 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó con calentamiento a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (3S)-2-tioxo-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-3-carboxilato de etilo (5,25 g). A una mezcla de (3S)-2-tioxo-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-3-carboxilato de etilo (5,25 g) en acetonitrilo (25 ml) se agregó yoduro de metilo (2,94 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, al residuo se agregó 10% de solución de carbonato de potasio acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo) para dar el compuesto del título (5,65 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 348,1.

[0468]

E) (8R)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

A (3S)-2-(metilsulfanil)-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)-3,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de etilo (702 mg) y 3-metoxi-4-(2-metil-1,3-Oxazol-5-il) benzohidrazida (500 mg) se agregó ácido acético (3 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con 10% de solución de carbonato de potasio acuoso y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo). El producto crudamente purificado se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (933 mg).
+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 529,3.

[0469]

F) 2-{(8R)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

A una mezcla de bromuro de metilmagnesio (solución de THF 1M, 6,81 ml) en THF (6 ml) se agregó una mezcla de 3(8R)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (1 g) en THF (6 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,63 g) en forma de un sólido. [0470]

[Método C]

2-{(8R)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

2-{(8R)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol (57 g) se diluyó con etanol (170 ml) a 60°C y se filtró. Se agregó agua (170 ml) al filtrado a 50°C, y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con etanol (40 ml)/agua (80 ml) y se secó a 50°C a presión reducida para dar el compuesto del título (52,5 g) en forma de cristales.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,99-2,23 (3H, m), 2,37-2,46 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,96-4,09 (4H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 4,91 (1H, s), 6,42-6,54 (2H, m), 7,24 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,52 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Pf 188°C.

$[\alpha]_D^{25}$ +6,9 (c 1,00, CH_3OH)

Anal. Calc. para $C_{26}H_{25}F_3N_4O_4$: C, 60,70; H, 4,90; N, 10,89. Experimental: C, 60,74; H, 4,93; N, 10,84.

[0471]

Ejemplo 123

2-(8S)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il]propan-2-ol

Un racemato (119 mg) de 2-{3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL AD (nombre comercial), 50 mm IDx500 mm L, fase móvil: hexano/2-propanol = 700/300) para dar el compuesto del título (63 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (3H, brs), 1,57 (3H, brs), 1,97-2,24 (3H, m), 2,42 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,56 (3H, brs), 4,04 (4H, brs), 4,29 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,90 (1H,

brs), 6,41-6,55 (2H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,39-7,55 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 7,1 Hz)

[0472]

Ejemplo 124

2-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo

Un racemato (116 mg) de 2-{8-(3,4-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL AD (nombre comercial), 50 mm IDx500 mm L, fase móvil: hexano/2-propanol = 700/300) para dar el compuesto del título (45 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (3H, s), 1,61 (3H, s), 2,04-2,19 (3H, m), 2,35-2,53 (1H, m), 2,57 (3H, s), 3,93-4,09 (4H, m), 4,20-4,31 (1H, m), 4,85 (1H, brs),6,52-6,59 (1H, m), 6,67 (1H, ddd, J = 11,5, 6,9, 2,7 Hz), 6,82-6,97 (1H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0473]

Ejemplo 125

2-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo

Un racemato (116 mg) de 2-{8-(3,4-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL AD (nombre comercial), 50 mm IDx500 mm L, fase móvil: hexano/2-propanol = 700/300) para dar el compuesto del título (59 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (3H, s), 1,61 (3H, s), 2,04-2,17 (3H, m), 2,36-2,52 (1H, m), 2,57 (3H, s), 3,92-4,08 (4H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,85 (1H, brs),6,51-6,60 (1H, m), 6,67 (1H, ddd, J = 11,5, 6,9, 2,7 Hz), 6,90 (1H, q, J =

9,3 Hz), 7,22-7,26 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0474]

Ejemplo 127

2-{8-[(4-Clorofenoxi)metil]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0475]

A) 8-[(4-Clorofenoxi)metil]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

En enfriamiento con hielo y una corriente de argón, a una mezcla de 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (1.000 mg) en DMF (15 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 115 mg), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se agregó 1-cloro-4-(clorometoxi)benceno (694 mg), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregó cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (440 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 523,4.

[0476]

B) 2-{8-[(4-Clorofenoxi)metil]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

En una atmósfera de argón, se agregó bromuro de metilmagnesio (12% de solución de THF, 1,9 ml) a una suspensión de 8-[(4-clorofenoxi)metil]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (200 mg) en THF (2 ml) bajo enfriamiento con hielo.

La mezcla de reacción se agitó en enfriamiento con hielo durante 1 hora, se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (65 mg).
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14 (3H, s), 1,39 (3H, s), 1,85-2,53 (4H, m), 2,56 (3H, s), 3,90-4,34 (5H, m), 4,41-4,66 (2H, m), 4,94 (1H, brs), 6,78 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,07-7,37 (3H, m), 7,50 (2H, d, J = 9,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0477]

Ejemplo 130

2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[3-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo.

Un racemato (198 mg) de 2-{3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL AD (nombre comercial), 50 mm IDx500 mm L, fase móvil: hexano/2-propanol = 600/400) para dar el compuesto del título (100 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (3H, s), 1,64 (3H, s), 2,12 (3H, d, J = 3,0 Hz),2,45 (1H, d, J = 6,6 Hz), 2,55 (3H, s), 3,92-4,06 (4H, m), 4,23 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,90 (1H, brs), 6,67 (1H, s), 7,12-7,24 (4H, m), 7,40 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0478]

Ejemplo 131

2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[3-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo.

Un racemato (198 mg) de 2-{3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL AD (nombre comercial), 50 mm IDx500 mm L, fase móvil: hexano/2-propanol = 600/400) para dar el compuesto del título (100 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (3H, s), 1,64 (3H, s), 2,12 (3H, d, J = 3,3 Hz),2,41-2,50 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,92-4,06 (4H, m), 4,23 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,89 (1H, brs), 6,67 (1H, s), 7,13-7,24 (4H, m), 7,40 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0479]

Ejemplo 132

2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo.

Un racemato (196 mg) de 2-{3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(4-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL AD (nombre comercial), 50 mm IDx500 mm L, fase móvil: hexano/2-propanol = 500/500) para dar el compuesto del título (82,1 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,30 (3H, s), 1,62 (3H, s), 2,00-2,19 (3H, m), 2,46 (1H, d, J = 14,6 Hz), 2,55 (3H, s), 3,91-4,08 (4H, m), 4,23 (1H, d, J = 12,4 Hz),4,80 (1H, brs), 6,85 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,20-7,23 (1H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,49 (2H, d, J = 9,9 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0480]

Ejemplo 133

2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo.

Un racemato (196 mg) de 2-{3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(4-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL AD (nombre comercial), 50 mm IDx500 mm L, fase móvil: hexano/2-propanol = 500/500) para dar el compuesto del título (81,3 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,30 (3H, s), 1,62 (3H, s), 1,90-2,23 (3H, m), 2,46 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,55 (3H, s), 3,90-4,09 (4H, m), 4,23 (1H, d, J = 11,8 Hz),4,82 (1H, brs), 6,85 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,21-7,23 (1H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,49 (2H, d, J = 10,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0481]

Ejemplo 134

2-{3-[6-Metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0482]

A) N-(6-bromo-2-metoxipiridin-3-il)formamida

A ácido fórmico (12 ml) se agregó anhídrido acético (12 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se agregó en forma gradual 6-bromo-2-metoxipiridin-3-amina (8,8 g) a la mezcla de reacción a 0°C durante 10 minutos, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se agregaron IPE (50 ml) y hexano (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido obtenido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (8,1 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,94-4,08 (3H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,62 (1H, brs), 8,39-8,56 (2H, m).

[0483]

B) 6-Bromo-2-metoxi-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridina

A una mezcla de N-(6-bromo-2-metoxipiridin-3-il)formamida (8,0 g), carbonato de cesio (20,1 g) y yoduro de potasio (580 mg) en DMF (40 ml) se agregó 1-cloropropan-2-ona (4,13 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 3 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron ácido acético (50 ml) y acetato de amonio (26,7 g) al residuo, y la mezcla se agitó a 130°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se agregó agua, y la mezcla se neutralizó con solución de hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,72 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,29 (3H, s), 4,02 (3H, s), 6,91 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, s).

[0484]

C) 6-Metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-carbonitrilo

En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 6-metoxi-2-(4-metoxi-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridina (25 g) y cianuro de zinc (16,4 g) en DMF (250 ml) se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,16 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y 10% de solución de amoníaco acuoso. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título (17,5 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 215,1.

[0485]

D) 6-Metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-carboxilato de sodio

219

A una mezcla de 6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-carbonitrilo (17,5 g) en etanol (300 ml) se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso 8N (51,2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora a reflujo. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (17,5 g).

EM (ESI+), experimental: 234.1.

[0486]

E) 2-{[6-Metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]carbonil}hidrazincarboxilato de bencilo

A una mezcla de 6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-carboxilato de sodio (12,7 g), hidrazincarboxilato de bencilo (9,10 g) y HOBt (7,4 g) en DMF (250 ml) se agregó WSC (8,50 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml), agua (400 ml) y solución de salmuera saturada (200 ml) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título (14,6 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 382,2.

[0487]

F) 6-Metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-carbohidrazida

En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 2-{[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]carbonil}hidrazincarboxilato de bencilo (14,6 g) en metanol (150 ml) y THF (100 ml) se agregó 5% de paladio-carbono (1,5 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno. En una atmósfera de nitrógeno, el catalizador se filtró, y el solvente en el filtrado se

evaporó bajo presión reducida. A una mezcla del residuo en etano (200 ml) y THF (400 ml) se agregó 5% de paladio-carbono (1,5 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche en una atmósfera de hidrógeno. En una atmósfera de nitrógeno, el catalizador se filtró, y el solvente en el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título (3,9 g). El solvente en el agua madre se evaporó a presión reducida, y el residuo se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título (2,6 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 248,1.

[0488]

G) 3-[6-Metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

A una mezcla de 2-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (3,5 g) en acetonitrilo (100 ml) se agregó tetrafluoroborato de trimetiloxonio (3,0 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-carbohidrazida (5,0 g) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se agregó metanol (100 ml) al residuo a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo. El solvente en la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, se agregó acetonitrilo (100 ml) al residuo a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante toda la noche. El solvente en la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo y solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo de otro lote que se sintetizó de manera similar se combinó y la mezcla se purificó por

cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (3,1 g).
+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 383,2.

[0489]

H) 8-Cloro-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

En una atmósfera de argón, a una mezcla de 3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (3,1 g) en DMF (30 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 0,34 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó N-clorosuccinimida (1,14 g) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,9 g).
+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 417,1.

[0490]

I) 3-[6-Metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

A una mezcla de 3,4,5-trifluorofenol (0,31 g) y carbonato de potasio (0,80 g) en DMF (16 ml) se agregó 8-cloro-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (0,80 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y

se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,42 g).
+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 529,2.

[0491]

J) 2-{3-[6-Metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (0,42 g) en THF (4 ml) se agregó bromuro de metilmagnesio (solución 1M de THF, 3,97 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,30 g).
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,99-2,08 (1H, m), 2,22-2,28 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,40-2,47 (1H, m), 4,12 (3H, s), 4,23-4,38 (1H, m), 4,95 (1H, brs), 5,06 (1H, d, J = 12,9 Hz), 6,53 (2H, dd, J = 8,8, 6,0 Hz), 7,07 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, s).

[0492]

Ejemplo 135

2-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0493]

A) 8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-

223

tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

A una mezcla de 3,4-difluorofenol (59 mg) y carbonato de potasio (0,18 g) en DMF (16 ml) se agregó 8-cloro-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (0,18 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,11 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 511,2.

[0494]

B) 2-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 8-(3,4-difluorofenoxi)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (0,11 g) en THF (4 ml) se agregó bromuro de metilmagnesio (solución 1M de THF, 1,06 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), y se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (9,8 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,98-2,11 (1H, m), 2,15-2,23 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,39-2,49 (1H, m), 4,10 (3H, s), 4,21-4,34 (1H, m), 4,94 (1H, brs),

224

4,97-5,07 (1H, m), 6,51-6,58 (1H, m), 6,73 (1H, ddd, J = 11,6, 6,9, 2,6 Hz), 6,82-6,93 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,94 (1H,s), 8,10 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0495]

Ejemplo 140

2-{8-[(3,4-Difluorofenil)sulfanil]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0496]

A) 8-[(3,4-Difluorofenil)sulfanil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

A una mezcla de 8-cloro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (500 mg), y carbonato de potasio (497 mg) en DMF (6,0 ml) se agregó 3,4-difluorobencenotiol (0,133 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (491 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 527,0.

[0497]

B) 2-{8-[(3,4-Difluorofenil)sulfanil]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 92, paso B, se obtuvo el compuesto del título.

[0498]

Ejemplo 141

2-{8-(3,5-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0499]

A) 8-(3,5-Difluorofenoxi)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

Una mezcla de 8-(4-cloro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (671 mg), 3,5-difluorofenol (220 mg), carbonato de potasio (667 mg) y DMF (6 ml) se agitó a 100°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se purificó por cromatografía de gel de sílice (NH, acetato de etilo). El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (317 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 511,1.

[0500]

B) 2-{8-(3,5-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

En una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 8-(3,4-difluorofenoxi)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (317 mg) en THF (6,2 ml) se agregó bromuro de metilmagnesio (solución 1M de THF, 3,10 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (254 mg).

[0501]

Ejemplo 143

3-{8-[3-(Difluorometil)-4-fluorofenoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0502]

A) 8-(4-Fluoro-3-formilfenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el ejemplo 92, paso A, se obtuvo el compuesto del título.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 521,2.

[0503]

B) 8-[3-(Difluorometil)-4-fluorofenoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

A una mezcla de 8-(4-fluoro-3-formilfenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (350 mg) en acetonitrilo (1,7 ml) se agregó trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (1,8 ml) a 0°C. A la mezcla de reacción se agregó metanol (1 gota), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante el fin de semana. A la mezcla de reacción se agregó 10% de solución de carbonato de potasio acuoso a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano), y cromatografía de gel de sílice (NH, acetato de etilo) para dar el compuesto del título (78 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 543,2.

[0504]

C) 3-{8-[3-(Difluorometil)-4-fluorofenoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 92, paso B, se obtuvo el compuesto del título.

[0505]

Ejemplo 144

2-{3-[3-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0506]

A) 3-Metoxi-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}benzoato de etilo

A una mezcla de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de etilo (5,00 g) en piridina (20 ml) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (4,60 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agregó a una mezcla de ácido clorhídrico 6N y hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (8,37 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 329,0.

[0507]

B) 3-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato de etilo

De la misma manera que en el ejemplo 174, paso B, el compuesto del título (6,07 g) se obtuvo a partir de 3-metoxi-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}benzoato de etilo (8,37 g) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5,00 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 261,1.

[0508]

C) Ácido 3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico

De la misma manera que en el ejemplo 167, paso B, se obtuvo el compuesto del título.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 233,0.

[0509]

D) 3-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzohidrazida

De la misma manera que en el ejemplo 3, paso E, se obtuvo el compuesto del título.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 247,1.

[0510]

E) 3-[3-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el ejemplo 47, paso A, se obtuvo el compuesto del título.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 382,4.

[0511]

F) 8-Cloro-3-[3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el ejemplo 82, se obtuvo el compuesto del título.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 416,1.

[0512]

G) 2-{3-[3-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 99, se obtuvo el compuesto del título.

[0513]

Ejemplo 147

2,2,2-Trifluoro-1-{3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}etanol

[0514]

A) {3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanol

De la misma manera que en el ejemplo 52, se obtuvo el compuesto del título.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 487,2.

[0515]

B) 3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbaldehído

De la misma manera que en el ejemplo 91, paso C, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,07-2,50 (4H, m), 2,55 (3H, s), 3,99-4,15 (4H, m), 4,20-4,33 (1H, m), 6,73-6,86 (1H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,43-7,53 (2H, m), 7,81-7,87 (1H, m), 10,05 (1H, s).

[0516]

C) 2,2,2-Trifluoro-1-{3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}etanol

A una mezcla de 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbaldehído (150 mg) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,137 ml) en THF (1,5 ml) se agregó TBAF (solución 1M de THF, 0,062 ml) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregó ácido clorhídrico 1N (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano), y posteriormente se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (38,8 mg).

[0517]

Ejemplo 150

(6RS, 8RS o 6RS, 8SR)-2-{8-(3,4-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0518]

A) (2-Cianopropil)propanodiato de dietilo

De la misma manera que en el ejemplo 32, paso C, el compuesto del título (893 mg) se obtuvo a partir de malonato de dietilo (2,00 g) y 2-metilprop-2-enonitrilo (1,0 ml).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25-1,33 (6H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,07-2,25 (2H, m), 2,70-2,84 (1H, m), 3,55-3,61 (1H, m), 4,14-4,31 (4H, m).

[0519]

B) 5-Metil-2-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el ejemplo 32, paso D, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,99-1,06 (3H, m), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,63-2,28 (3H, m), 2,87-3,07 (1H, m), 3,24-3,48 (2H, m), 4,14-4,32 (2H, m), 6,21 (1H, brs).

[0520]

C) 3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el ejemplo 47, paso A, se obtuvo el compuesto del título.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 397,2.

[0521]

D) 8-Cloro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el ejemplo 82, se obtuvo el compuesto del título.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 431,2.

[0522]

E) 8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el ejemplo 92, paso A, se obtuvo el compuesto del título.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 525,2.

231

[0523]

F) (6RS, 8RS o 6RS, 8SR)-8-(3,4-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (247 mg) se separó mediante HPLC (columna: L-columna 2, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene bicarbonato de amonio 10 mM)) para dar el compuesto del título (88,4 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 525,3.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,08 (1H, dd, J = 13,3, 12,5 Hz), 2,38-2,52 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,62-2,70 (1H,m), 3,60 (1H, dd, J = 12,1, 11,0 Hz), 4,03 (3H, s), 4,11-4,20 (1H, m), 4,28 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,87-7,13 (3H, m), 7,22 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,47-7,52 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,1 Hz).

[0524]

G) (6RS, 8RS o 6RS, 8SR)-2-{8-(3,4-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 92, paso B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,42 (3H, s), 1,59 (3H, s),1,93 (1H, dd, J = 14,8, 12,9 Hz), 2,11-2,26 (1H, m), 2,39-2,49 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,12 (1H, t, J = 11,7 Hz), 3,94-4,02 (1H, m), 4,03 (3H, s), 4,63 (1H, s),6,30-6,38 (1H, m), 6,44-6,53 (1H, m), 6,89-7,00 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 8,0,1,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,52 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0525]

Ejemplo 151

232

(6RS, 8SR o 6RS, 8SR)-2-{8-(3,4-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0526]

A) (6RS, 8SR o 6RS, 8RS)-8-(3,4-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (247 mg) se separó mediante HPLC (columna: L-columna 2, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene bicarbonato de amonio 10 mM)) para dar el compuesto del título (94,0 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 525,3.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,17 (1H, dd, J = 13,7, 12,4 Hz), 2,55 (3H, s), 2,57-2,78 (2H, m), 3,64 (1H, t, J = 12,1 Hz), 4,02 (3H, s), 4,22-4,43 (3H, m), 6,86-7,10 (3H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,50 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0527]

B) (6RS, 8SR o 6RS, 8SR)-2-{8-(3,4-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 92, paso B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,25 (3H, s), 1,59 (3H, s),1,82 (1H, dd, J = 14,4, 12,5 Hz), 2,11-2,28 (1H, m), 2,31-2,40 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,54 (1H, t, J = 12,5 Hz), 4,05 (3H, s), 4,22 (1H, dd, J = 12,5, 4,9 Hz),4.74 (1H, brs), 6,52-6,61 (1H, m), 6,61-6,71 (1H, m), 6,83-6,95 (1H, m), 7,23 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,52 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz).

233

[0528]

Ejemplo 152

[Método A]

2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

Un racemato (300 mg) de 2-{3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó mediante SFC (columna: CHIRALCEL ODH (nombre comercial), 20 mm ID×250 mm L, producido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/2-propanol = 770/230) para dar el compuesto del título (89,0 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,96-2,10 (1H, m), 2,20-2,28 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,38-2,48 (1H, m), 4,11 (3H, s), 4,30 (1H, ddd, J = 13,7, 11,0, 6,3 Hz), 5,00 (1H, brs), 5,02-5,12 (1H, m), 6,53 (2H, dd, J = 8,8, 6,0 Hz), 7,03 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0529]

[Método B]

2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0530]

A) (8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

A (3S)-2-(metilsulfanil)-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)-3,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de etilo (702 mg) y 6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-carbohidrazida (500 mg) se agregó ácido acético (3 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se

lavó con 10% de solución de carbonato de potasio acuoso y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo). El producto crudamente purificado se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (1,02 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 529,3.

[0531]

B) 2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

A una mezcla de bromuro de metilmagnesio (solución de THF 1M, 35,9 ml) en THF (35 ml) se agregó una mezcla de (8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (6,33 g) en THF (35 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución de cloruro de amoníaco acuoso saturado, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano), y posteriormente se recristalizó a partir de acetato de etilo/*terc*-butil metil éter/hexano para dar el compuesto del título (4,90 g).

[0532]

Ejemplo 153

2-{(8S)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

Un racemato (300 mg) de 2-{3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó mediante SFC (columna: CHIRALCEL

235

ODH (nombre comercial), 20 mm ID×250 mm L, producido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/2-propanol = 770/230) para dar el compuesto del título (103 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,95-2,10 (1H, m), 2,19-2,28 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,37-2,47 (1H, m), 4,10 (3H, s), 4,30 (1H, ddd, J = 13,7, 10,9, 6,5 Hz), 5,00 (1H, brs), 5,02-5,13 (1H, m), 6,53 (2H, dd, J = 8,8, 6,0 Hz), 7,03 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0533]

Ejemplo 155

2-{8-(3,5-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo

Un racemato (160 mg) de 2-{8-(3,5-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó por SFC (columna: CHIRALCEL IC (nombre comercial), 20 mm ID×250 mm L, producido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/etanol = 740/260) para dar el compuesto del título (80 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (3H, s), 1,59 (3H, s), 2,02-2,17 (3H, m), 2,40-2,47 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,91-4,08 (4H, m), 4,21-4,30 (1H, m), 4,81 (1H, brs),6,33 (2H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,49 (1H, tt, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,52 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0534]

Ejemplo 156

2-{8-(3,5-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo

Un racemato (160 mg) de 2-{8-(3,5-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se

separó por SFC (columna: CHIRALCEL IC (nombre comercial), 20 mm ID×250 mm L, producido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/etanol = 740/260) para dar el compuesto del título (80 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (3H, s), 1,59 (3H, s), 2,02-2,17 (3H, m), 2,37-2,49 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,92-4,07 (4H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,82 (1H, brs),6,33 (2H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,48 (1H, tt, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,52 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0535]

Ejemplo 157

2-{8-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo

Un racemato (210 mg) de 2-{8-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL IC (nombre comercial), 50 mm ID×500 mm L, producido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 300/700) para dar el compuesto del título (90,8 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (3H, s), 1,62 (3H, brs), 1,98-2,11 (1H, m), 2,20-2,29 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,39-2,51 (1H, m), 4,10 (3H, s), 4,23-4,37 (1H, m),4,96 (1H, brs), 5,04 (1H, dd, J = 13,9, 4,1 Hz), 6,87-6,98 (2H, m), 6,97-7,11 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,88 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0536]

Ejemplo 158

2-{8-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-

tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo

Un racemato (210 mg) de 2-{8-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALCEL IC (nombre comercial), 50 mm ID×500 mm L, producido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 300/700) para dar el compuesto del título (54,9 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 (3H, s), 1,68 (3H, s), 2,03-2,16 (1H, m), 2,22-2,56 (6H, m), 4,15 (3H, s), 4,35 (1H, ddd, J = 13,7, 12,3, 5,4 Hz), 5,02 (1H, s),5,09 (1H, dd, J = 13,7, 4,7 Hz), 6,91-7,02 (2H, m), 7,08 (1H, s), 7,09-7,16 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,0 Hz).

[0537]

Ejemplo 162

2-{3-[2-Fluoro-5-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0538]

A) 5-(4-Cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-metil-1,3-oxazol

De la misma manera que en el ejemplo 3, paso C, se obtuvo el compuesto del título.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 242,0.

[0539]

B) 2-Fluoro-5-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzonitrilo

A una mezcla de 5-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-metil-1,3-oxazol (1,12 g) y cianuro de zinc(II) (0,327 g) en DMF (10 ml) se agregaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (212 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenil (182 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante toda la noche en una atmósfera de nitrógeno a 130°C. La mezcla de

reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (902 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 233,1.

[0540]

C) Ácido 2-fluoro-5-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzoico

De la misma manera que en el ejemplo 73, paso E, se obtuvo el compuesto del título.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 252,1.

[0541]

D) 2-Fluoro-5-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzohidrazida

De la misma manera que en el ejemplo 3, paso E, se obtuvo el compuesto del título.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 266,2.

[0542]

E) 2-Tioxo-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-3-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el ejemplo 32, paso E, se obtuvo el compuesto del título.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 334,0.

[0543]

F) 3-[2-Fluoro-5-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el ejemplo 32, paso F, el compuesto del título (634 mg) se obtuvo a partir de 2-fluoro-5-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzohidrazida (400 mg) y 2-tioxo-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-3-carboxilato de etilo (503 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 547,3.

[0544]

G) 2-{3-[2-Fluoro-5-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 32, paso G, se obtuvo el compuesto del título.

[0545]

Ejemplo 163

2-{3-[3-Fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0546]

A) 3-Fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo

A una mezcla de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (5,5 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (393 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (476 mg) y polvo de zinc (169 mg) en N,N-dimetilacetamida (20 ml) se agregó cianuro de zinc (II) (1,5 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 120°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo, agua y amoníaco acuoso. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,84 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 203,1.

[0547]

B) 2-{3-[3-Fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 73, paso E, ejemplo 3, paso E, y ejemplo 32, pasos E a G.

[0548]

Ejemplo 165

2-{3-[4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0549]

A) 4-Fluoro-3-metoxibenzoato de metilo

Una mezcla de ácido 4-fluoro-3-metoxibenzoico (2,33 g) y ácido sulfúrico (0,2 ml) en metanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 10 horas, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, el solvente se evaporó bajo presión reducida, y se agregó agua al residuo. El precipitado resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (2,31 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,90 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,03-7,16 (1H, m), 7,57-7,69 (2H, m).

[0550]

B) 4-(4-Bromo-1H-imidazol-1-il)-3-metoxibenzoato de metilo

Una mezcla de 4-fluoro-3-metoxibenzoato de metilo (2,13 g), 4-bromo-1H-imidazol (3,74 g) y carbonato de potasio (4,80 g) en DMF (20 ml) se agitó a 100°C durante toda la noche, y se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agregaron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,580 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 311,0.

[0551]

C) Ácido 4-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-3-metoxibenzoico

Una mezcla de 4-fluoro-3-metoxibenzoato de metilo (2,13 g), 4-bromo-1H-imidazol (3,74 g) y carbonato de potasio (4,80 g) en DMF (20 ml) se agitó a 100°C durante toda la noche, y se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agregaron acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó, y se acidificó con ácido clorhídrico 6N (pH = 3 -

4), y el precipitado resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (1,92 g).
+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 297,0.
[0552]
D) 4-(4-Bromo-1H-imidazol-1-il)-3-metoxibenzoato de metilo
A una mezcla de ácido 4-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-3-metoxibenzoico (1,90 g) en tolueno (20 ml) y metanol (5 ml) se agregó trimetilsilildiazometano (solución de hexano 2M, 3,84 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó trimetilsilildiazometano (solución de hexano 2M, 0,96 ml), la mezcla se agitó durante 1 hora, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de hexano/ acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,32 g).
+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 311,2.
[0553]
E) 4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxibenzoato de metilo
Una mezcla de 4-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-3-metoxibenzoato de metilo (1,72 g) y cloruro de cobre(I) (5,47 g) en DMSO (50 ml) se agitó a 120°C durante toda la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se agregaron agua y acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de celita. La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (26 mg).
+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 267,0.
[0554]
F) 4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxibenzohidrazida
A una mezcla de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxibenzoato de metilo (25,5 mg) en metanol (1 ml) se agregó monohidrato hidrazina (0,019 ml) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 60°C durante toda la noche, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo

se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (12,7 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 267,0.

[0555]

G) 2-{3-[4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 32, pasos F y G, se obtuvo el compuesto del título.

[0556]

Ejemplo 166

2-{3-[3-Fluoro-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0557]

A) 3-Fluoro-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzonitrilo

De la misma manera que en el ejemplo 163, paso A, el compuesto del título (3,75 g) se obtuvo a partir de 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-oxazol (5,00 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 203,2.

[0558]

B) 2-{3-[3-Fluoro-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 73, paso E, ejemplo 3, paso E, y ejemplo 32, pasos E a G, se obtuvo el compuesto del título.

[0559]

Ejemplo 167

2-{3-[3-(Benciloxi)-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4-difluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0560]

A) 3-(Benciloxi)-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzonitrilo

A una mezcla de hidruro de sodio (60%, 2,1 g) en DMF (35 ml) se agregó alcohol bencílico (5,61 g) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó 3-fluoro-4-

243

(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzonitrilo (3,50 g) a esta mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recolectó por filtración, y se lavó con agua para dar el compuesto del título (5,20 g).
+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 291,1

[0561]

B) Ácido 3-(benciloxi)-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzoico

Una mezcla de 3-(benciloxi)-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzonitrilo (3,00 g) y solución de hidróxido de sodio acuoso 8N (0,39 ml) en n-butilalcohol (15 ml) se agitó a 100°C durante toda la noche, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico 6N. El precipitado resultante se recolectó por filtración, y se lavó con agua para dar el compuesto del título (3,12 g).
+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 310,1.

[0562]

C) 2-{3-[3-(Benciloxi)-4-2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4-difluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 3, paso E, y el ejemplo 32, pasos E a G, el compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 3-(benciloxi)-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzoico.

[0563]

Ejemplo 168

5-[8-(3,4-Difluorofenoxi)-8-(1-hidroxi-1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-2-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenol

Una mezcla de 2-{3-[3-(benciloxi)-4-2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4-difluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol (100 mg) en metanol (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, y el

solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (58,1 mg).

[0564]

Ejemplo 169

2-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-etoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

A una mezcla de 5-[8-(3,4-difluorofenoxi)-8-(1-hidroxi-1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-2-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenol (41,1 mg) y carbonato de potasio (24 mg) en DMF (0,43 ml) se agregó yodoetano (60 µL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante toda la noche. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (38,1 mg).

[0565]

Ejemplo 172

2-{3-[6-Metoxi-5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0566]

A) 2,6-Dicloro-3-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridina

De la misma manera que en el ejemplo 3, pasos A a C, el compuesto del título se obtuvo a partir de ácido 2,6-dicloropiridin-3-carboxílico.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 229,0.

[0567]

B) 6-Cloro-2-metoxi-3-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridina

A una mezcla de 2,6-dicloro-3-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridina (2,22 g) en metanol (25 ml) se agregó metóxido de sodio (solución 5M de metanol, 1,9 ml) a temperatura

ambiente, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), y se separó mediante HPLC (columna: Chiralpak AD, fase móvil: hexano/2-propanol) para dar el compuesto del título (867 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 225,2.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,53 (3H, s), 4,10 (3H, s), 6,99 (1H, d, J = 7,9 Hz),7,42 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0568]

C) 6-Metoxi-5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-carbonitrilo

De la misma manera que en el ejemplo 162, paso B, se obtuvo el compuesto del título.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 216,1.

[0569]

D) Ácido 6-metoxi-5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-carboxílico

De la misma manera que en el ejemplo 167, paso B, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,52 (3H, s), 4,09 (3H, s), 7,61 (1H, s), 7,79 (1H,d, J = 7,5 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,9 Hz), 13,15 (1H, brs).

[0570]

E) 2-{3-[6-Metoxi-5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 73, paso E, ejemplo 3, paso E, y ejemplo 32, pasos E a G, se obtuvo el compuesto del título.

[0571]

Ejemplo 174

246

2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0572]

A) 3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

Una mezcla de 4-bromo-3-fluorobenzonitrilo (14,0 g), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (2,89 g), acetato de potasio (20,6 g) y bis(pinacolato)diboro (26,7 g) en DMF (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno, y a 84°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (17,2 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (12H, s), 7,32 (1H, dd, J = 1,2, 8,4 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 1,2, 7,6 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 6,0, 7,6 Hz).

[0573]

B) 3-Fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)benzonitrilo

Una mezcla de 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (14,0 g), 4-bromo-2-metilpiridina (5,84 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,24 g) y solución de carbonato de sodio acuoso 2N (91 ml) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se agitó a 80°C durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice

(acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,41 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,65 (3H, s), 7,27 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,57-7,58 (2H, m), 8,62 (1H, d, J = 5,2 Hz).

[0574]

C) Diclorhidrato de 3-metoxi-4-(2-metilpiridin--4-il)benzohidrazida

De la misma manera que en el ejemplo 73, pasos D a G, se obtuvo el compuesto del título.

EM (ESI+), experimental: 258.2.

[0575]

D) 2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 32, pasos F y G, se obtuvo el compuesto del título.

[0576]

Ejemplo 177

Monofosfato de 2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]—8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

A una mezcla de 2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]—8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol (1,0 g) en 2-propanol (4 ml) se agregó una mezcla de ácido fosfórico (0,27 g) en 2-propanol (2 ml) a 50°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó IPE (6 ml) a 50°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó IPE (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los cristales se recolectaron por filtración, se lavaron con IPE (2 ml) y se secaron para dar el compuesto del título (1,08 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (6H, d, J = 5,1 Hz), 2,02-2,44 (6H, m), 4,03 (3H, s), 4,15-4,32 (1H, m), 4,84 (1H, d, J = 13,2 Hz), 6,73 (2H, dd, J = 9,6, 6,2Hz), 7,34 (1H, s),

7,94 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,03 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,04-8,08 (1H, m).

Anal. Calc. para $C_{25}H_{25}N_6O_3F_3$-H_3PO_4: C, 49,02; H, 4,61; N, 13,72. Experimental: C, 48,80; H, 4,84; N, 13,16.

[0577]

Ejemplo 178

2-{3-[4-(2-Metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0578]

A) 3-[4-Metil-1,3-oxazol-5-il)-3-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3-[3-hidroxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (235 mg), N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (245 mg) y trietilamina (0,127 ml) en DMF (1,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (232 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 647,2.

[0579]

B) 3-[4-(2-Metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

De la misma manera que en el ejemplo 168, se obtuvo el compuesto del título.

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 499,1.

[0580]

249

C) 2-{3-[4-(2-Metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 92, paso B, se obtuvo el compuesto del título.

[0581]

Ejemplo 181

2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

[0582]

A) 3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

A 3,4,5-trifluoroanilina (2,1 g) se agregó 8-cloro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (1 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante toda la noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (719 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 528,2.

[0583]

B) 2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 92, paso B, se obtuvo el compuesto del título.

[0584]

Ejemplo 182

250

3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

[0585]

A) (1-(4-Metoxibencil)-2-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-3-carboxilato de etilo

A una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 59,6 mg) en DMF (5 ml) se agregó 2-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-3-carboxilato de etilo (430 mg) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó cloruro de 4-metoxibencilo (0,221 ml), la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se diluyó con solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (352 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 438,2.

[0586]

B) 1-(4-Metoxibencil)-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-2-ona

Una mezcla de (1-(4-metoxibencil)-2-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-3-carboxilato de etilo (352 mg) y solución de hidróxido de sodio acuoso 1N (1,6 ml) en THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, y se acidificó con ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano, los cristales de color blanco se separaron por filtración, y el filtrado se concentró. Una mezcla del residuo y los cristales de color blanco en tolueno (3 ml) se agitó a 100°C durante 1 hora, y el solvente se evaporó

bajo presión reducida para dar el compuesto del título (252 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 366,2.

[0587]

C) 1-(4-Metoxibencil)-3-metil-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-2-ona

A una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-2-ona (250 mg) en THF (5 ml) se agregó litiohexametildisilazida (solución 1M de THF, 0,821 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una mezcla de yoduro de metilo en THF (1 ml), y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno, y a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (89 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 380,2.

[0588]

D) 3-Metil-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-2-ona

A una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-3-metil-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-2-ona (76,2 mg) en acetonitrilo (1 ml) se agregó una mezcla de nitrato de cerio(IV) amonio (275 mg) en agua (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante toda la noche. Se agregó nitrato de cerio(IV) amonio (110 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y el material insoluble se eliminó por ~~e~~ filtración. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó

bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo), y cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (30,1 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,56 (3H, s), 1,78-1,97 (2H, m), 2,01-2,17 (1H, m), 2,20-2,34 (1H, m), 3,28-3,50 (2H, m), 6,12 (1H, brs), 6,57-6,74 (2H, m).

[0589]

E) 3-Metil-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-2-tiona

De la misma manera que en el ejemplo 32, paso E, se obtuvo el compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,72 (3H, s), 1,81-1,94 (1H, m), 1,94-2,08 (1H, m), 2,16 (1H, dd, J = 12,9, 5,2 Hz), 2,26-2,39 (1H, m), 3,31-3,60 (2H, m), 6,56-6,82 (2H, m), 8,22 (1H, brs).

[0590]

F) 3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

De la misma manera que en el ejemplo 32, paso F, el compuesto del título (7,2 mg) se obtuvo a partir de 3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)benzohidrazida (25,7 mg) y 23-metil-3-(3,4,5-trifluorofenoxi)piperidin-2-tiona (28,6 mg).

[0591]

Ejemplo 186

2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-7-(3,4,5-trifluorofenoxi)-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}propan-2-ol

[0592]

A) 5-(4-Bromo-2-metoxifenil)-2-metil-1,3-oxazol

A una mezcla de 5-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-oxazol (10 g) en DMF (80 ml) se agregó metóxido de sodio (28% de solución de metanol, 11,3 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se

diluyó con agua, y el sólido resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (10,4 g).
+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 268,0.

[0593]

B) 5-(4-Cloropent-1-in-1-il)-2-metoxifenil]-2-metil-1,3-oxazol

Una mezcla de 5-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-metil-1,3-oxazol (6,00 g), 5-cloropent-1-ina (4,74 ml), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,57 g), yoduro de cobre (I) (426 mg) y trietilamina (60 ml) se agitó a 70°C durante 3 horas, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de celita. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,85 g).
+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 290,1.

[0594]

C) 2-Amino-7-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]hept-6-inoato de etilo

Una mezcla de 5-(4-cloropent-1-in-1-il)-2-metoxifenil]-2-metil-1,3-oxazol (500 mg), N-(difenilmetilen)glicinato de etilo (461 mg), carbonato de potasio (1,2 g) y yoduro de tetrabutilamonio (637 mg) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a 80°C durante toda la noche bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se agregó acetato de etilo al residuo, el material insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró. Una mezcla del residuo y ácido clorhídrico 6N (0,5 ml) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (362 mg).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 357,2.

[0595]

D) 2-Azido-7-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]hept-6-inoato de etilo

A una mezcla de azida de sodio (1,3 g), agua (5 ml) y tolueno (5 ml) se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (1,68 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con tolueno para dar una solución de trifluorometanosulfonil azida en tolueno. La solución de trifluorometanosulfonil azida en tolueno se agregó a una mezcla de 2-amino-7-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]hept-6-inoato de etilo (1,80 g), bicarbonato de sodio (1,7 g) y pentahidrato de sulfato de cobre (II) en agua (15 ml)/etanol (45 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,40 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 383,1.

[0596]

E) 3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-azido-7-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]hept-6-inoato de etilo (1,40 g) en clorobenceno (28 ml) se agitó a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,34 g).

255

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 383,1.

[0597]

F) 7-Cloro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de etilo

A una mezcla de 3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de etilo (1,00 g) en THF (52 ml) se agregó hexametil disilazida de litio (solución 1M de THF, 3,14 ml) a -78°C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos, y a 0°C durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se agregó N-clorosuccinimida (419 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,40 g).

+EM (ESI+): $[M+H]^+$ 417,1.

[0598]

G) 2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]—7-(3,4,5-trifluorofenoxi)-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}propan-2-ol

De la misma manera que en el ejemplo 99, se obtuvo el compuesto del título.

[0599]

Ejemplo 187

1(+)-Mandelato de 2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]—8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

A una mezcla de 2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]—8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol (0,50 g) en etanol (2 ml) se agregó una

mezcla de ácido (+)-mandélico (148 mg) en etanol (1 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó hexano/IPE a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Los cristales se recolectaron por filtración y se secaron para dar el compuesto del título (0,55 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (6H, d, J = 5,1 Hz), 2,06-2,41 (6H, m), 4,03 (3H, s), 4,17-4,30 (1H, m), 4,79-4,89 (1H, m), 5,02 (2H, s), 6,74 (2H, dd, J = 9,6, 6,4 Hz), 7,24-7,38 (4H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,92-7,96 (1H, m), 8,01 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,03-8,08 (1H, m).

[0600]

Ejemplo 191

G) 2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-7-(3,4,5-trifluorofenoxi)-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}propan-2-ol ópticamente activo

Un racemato (86 mg) de 2-{3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-7-(3,4,5-trifluorofenoxi)-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (nombre comercial), 50 mm ID×500 mm L, producido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 800/200) para dar el compuesto del título (34 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (3H, s), 1,48-1,65 (4H, m), 1,98-2,27 (2H, m), 2,43-2,59 (4H, m), 2,87 (1H, ddd, J = 17,2, 11,9, 5,7 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 16,4, 3,2 Hz), 4,06 (3H, s), 4,54 (1H, s), 6,22-6,33 (2H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0601]

Ejemplo 192

G) 2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-7-(3,4,5-trifluorofenoxi)-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}propan-2-ol ópticamente activo

Un racemato (86 mg) de 2-{3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-7-(3,4,5-trifluorofenoxi)-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}propan-2-ol se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (nombre comercial), 50 mm ID×500 mm L, producido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 800/200) para dar el compuesto del título (39 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (3H, s), 1,49-1,64 (4H, m), 1,99-2,11 (1H, m), 2,13-2,27 (1H, m), 2,42-2,59 (4H, m), 2,79-2,97 (1H, m), 3,16-3,29 (1H, m), 4,06 (3H, s), 4,52 (1H, s), 6,28 (2H, dd, J = 8,5, 5,9 Hz), 7,21-7,30 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0602]

Ejemplo 194

0,67 Fosfato de 2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

A monofosfato de 2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol (213,4 g) se agregó etanol (350 ml), la mezcla se disolvió a 60°C, y el material insoluble se eliminó por filtración. Se agregó 2-propanol (700 ml) al filtrado a 60°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y a 0°C durante 30 minutos. Los cristales se recolectaron por filtración, se lavaron con 2-propanol (250 ml) y se secaron a 60°C a presión reducida para dar el compuesto del título (184 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (6H, d, J = 5,3 Hz), 2,04-2,41 (6H, m), 4,03 (3H, s), 4,23 (1H, ddd, J = 13,7, 9,9, 4,1 Hz), 4,78-4,89 (1H, m), 6,73 (2H, dd, J = 9,5, 6,3 Hz), 7,33 (1H, t, J = 1,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,02 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,03-8,08 (1H, m).

Anal. Calc. para $C_{25}H_{25}N_6O_3F_3$-0.67H_3PO_4: C, 51,76; H, 4,69; N, 14,49. Experimental: C, 51,38; H, 4,79; N, 14,31.

[0603]

Ejemplo 195

8-[6-(2-Etoxi-2-oxoetil)-2,3,4-trifluorofenoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

[0604]

A) 2,3,4-Trifluorofenil acetato

A una mezcla de 2,3,4-trifluorofenol (5,2 g) y anhídrido acético (3,98 ml) en THF (50 ml) se agregó trietilamina (5,87 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora y se concentró a presión reducida. Se agregaron agua y acetato de etilo al residuo, las capas orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (6,70 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,39 (3H, s), 6,86-6,97 (1H, m), 6,98-7,10 (1H, m).

[0605]

B) 1-(3,4,5-Trifluoro-2-hidroxifenil)etanona

Una mezcla de 2,3,4-trifluorofenil acetato (6,70 g) y cloruro de aluminio (III) (14,10 g) se agitó a 170°C durante 30 minutos, y se dejó enfriar a 0°C. Se agregaron agua y ácido clorhídrico 6N 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 y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,50 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,64 (3H, d, J = 5,2 Hz), 6,45 (1H, brs), 7,50 (1H, ddd, J = 10,8, 6,0, 2,2 Hz).

[0606]

C) Ácido (3,4,5-trifluoro-2-hidroxifenil)acético

259

Una mezcla de 1-(3,4,5-trifluoro-2-hidroxifenil)etanona (7,5 g), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,375 g), morfolina (10 ml) y azufre (2,0 g) se agitó a 120°C durante 5 horas, y se dejó enfriar a temperatura ambiente, y ácido clorhídrico (20 ml) y ácido acético (20 ml) se agregaron a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,0 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,56 (2H, s), 7,03 (1H, ddd, J = 11,2, 6,7, 2,2 Hz), 10,64 (1H, brs), 12,51 (1H, brs).

[0607]

D) (3,4,5-Trifluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo

Una mezcla de ácido (3,4,5-trifluoro-2-hidroxifenil)acético (6,0 g), ácido sulfúrico (0,016 ml) y etanol (50 ml) se agitó a 80°C durante toda la noche, se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,6 g).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,60 (2H, d, J = 1,4 Hz), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,62-6,16 (1H, m), 6,78 (1H, ddd, J = 10,4, 6,1, 2,5 Hz).

[0608]

E) 8-[6-(2-Etoxi-2-oxoetil)-2,3,4-trifluorofenoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo

A una mezcla de (3,4,5-trifluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (1,77 g) en etanol (15 ml) se agregó etóxido de sodio (0,514 g) a temperatura ambiente

bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó 8-cloro-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo (3 g), la mezcla se agitó a 80°C durante toda la noche bajo una atmósfera de nitrógeno, y se diluyó con solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2 g).

[0609]

Ejemplo 197

Monogentisato de 2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol

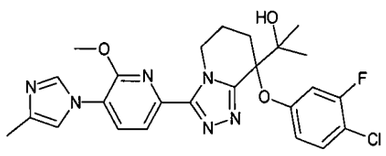
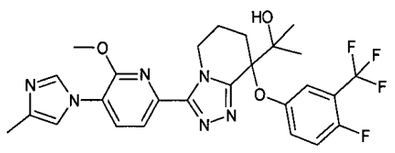
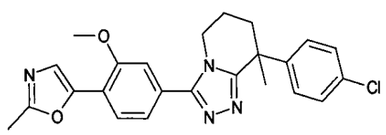
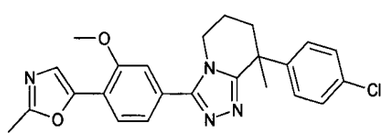
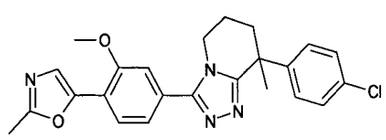
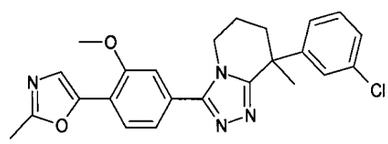
A una mezcla de 2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol (0,50 g) en etanol (1,5 ml) se agregó una mezcla de ácido gentísico (150 mg) en etanol (1 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó IPE/heptano a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Los cristales se recolectaron por filtración y se secaron para dar el compuesto del título (0,44 g).

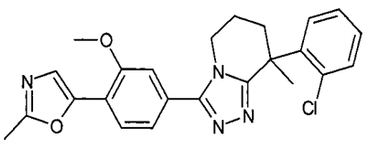
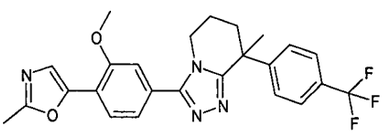
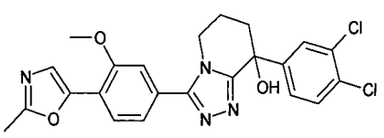
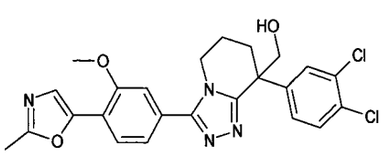
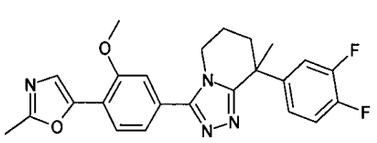
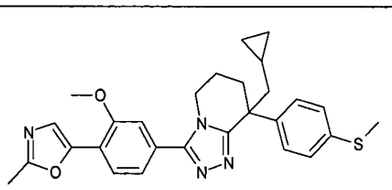
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (6H, d, J = 4,9 Hz), 2,06-2,44 (6H, m), 4,03 (3H, s), 4,16-4,30 (1H, m), 4,84 (1H, d, J = 13,2 Hz), 6,68-6,82 (3H, m), 6,94 (1H, dd, J = 8,8, 3,1 Hz), 7,15 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,36 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,02-8,11 (2H, m).

[0610]

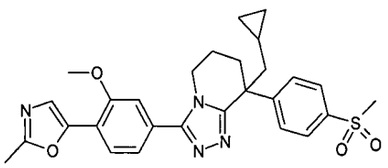
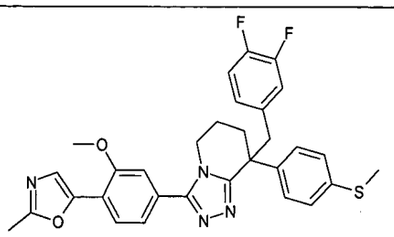
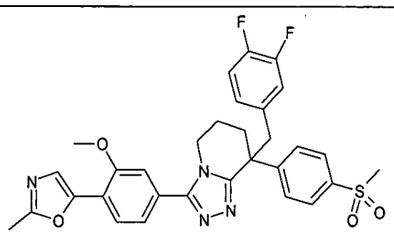
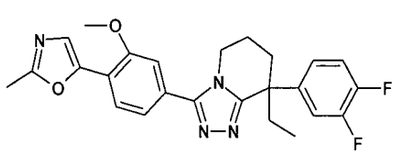
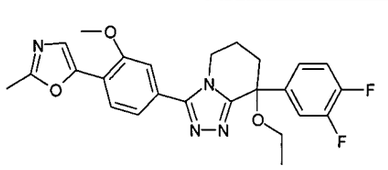
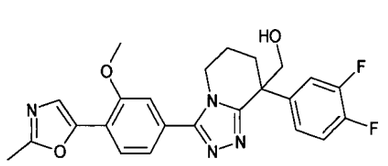
Los compuestos de los ejemplos que se produjeron de acuerdo con los métodos antes mencionados o un método

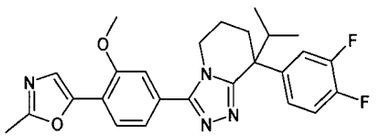
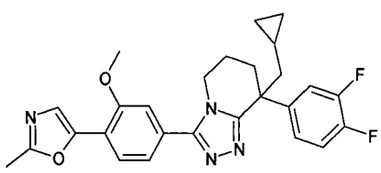
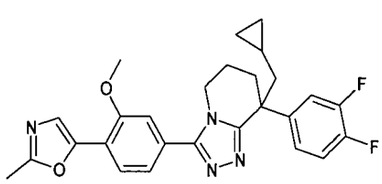
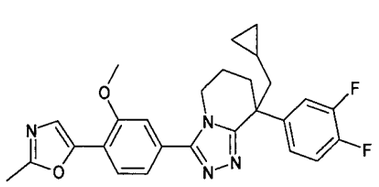
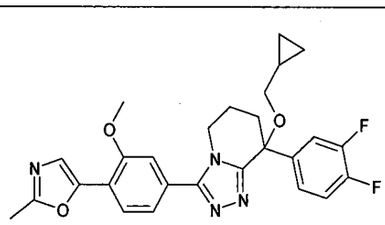
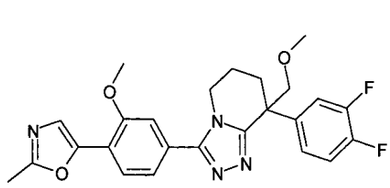
análogo a los mismos se muestran en las siguientes tablas.
EM en la tabla significa experimental.
[0611]

Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
1	2-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		513.1
2	2-{8-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		547.1
3	8-(4-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		435.2
4	8-(4-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina ópticamente activa		435.3
5	8-(4-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina ópticamente activa		435.3
6	8-(3-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		435.2

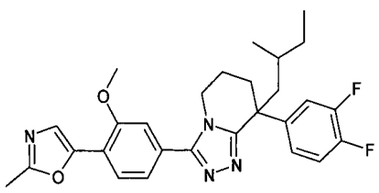
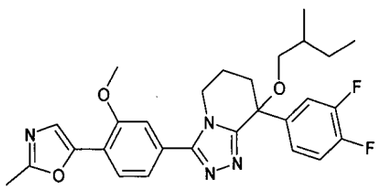
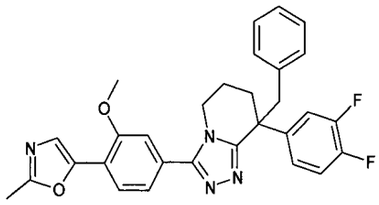
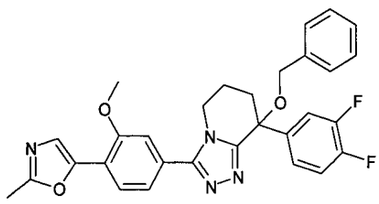
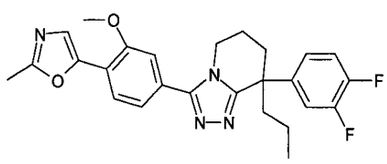
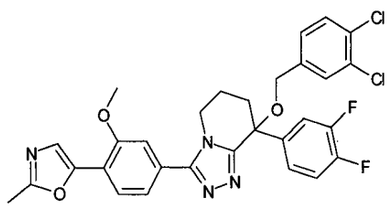
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
7	8-(2-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		435.2
8	3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-8-[4-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		469.1
9	8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-ol		471.1
10	{8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanol		485.2
11	8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		437.1
12	8-(Ciclopropilmetil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(metilsulfanil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		487.3

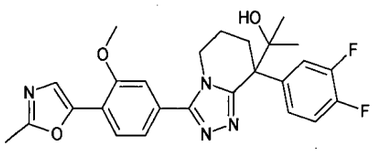
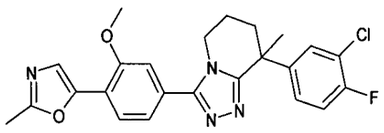
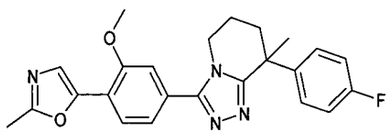
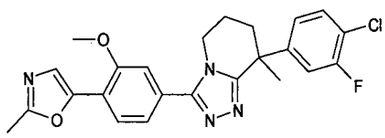
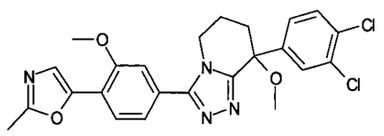
-664

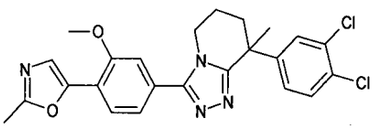
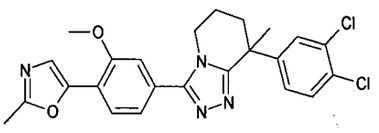
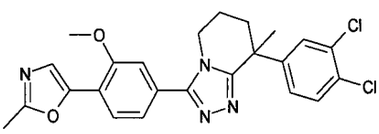
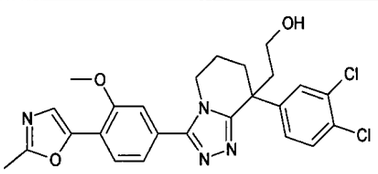
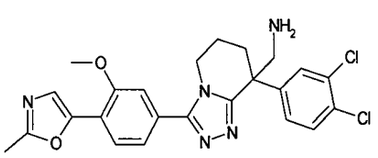
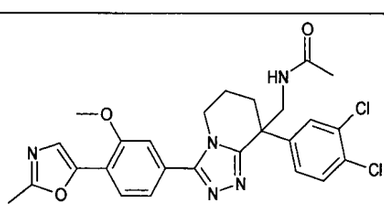
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
13	8-(Ciclopropilmetil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(metilsulfonil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		519.4
14	8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(metilsulfanil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		559.3
15	8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(metilsulfonil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		591.4
16	8-(3,4-Difluorofenil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		451.4
17	8-(3,4-Difluorofenil)-8-etoxi-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		467.2
18	{8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanol		453.2

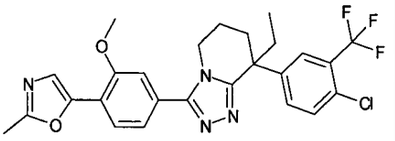
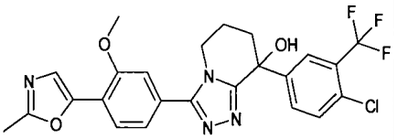
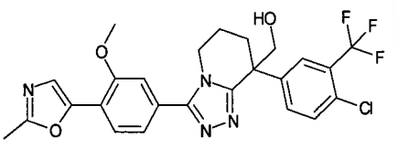
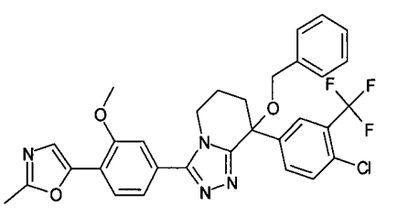
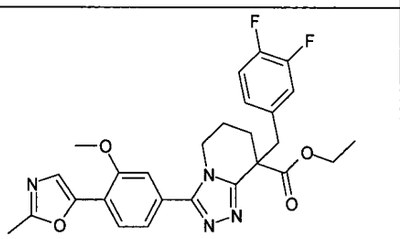
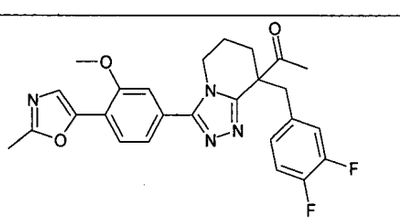
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
19	8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		465.2
20	8-(Ciclopropilmetil)-8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		477.2
21	8-(Ciclopropilmetil)-8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina ópticamente activo		477.1
22	8-(Ciclopropilmetil)-8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina ópticamente activa		477.2
23	8-(Ciclopropilmetoxi)-8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		493.3
24	8-(3,4-Difluorofenil)-8-(metoximetil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		467.2

266

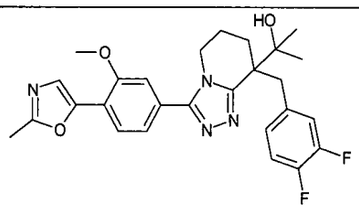
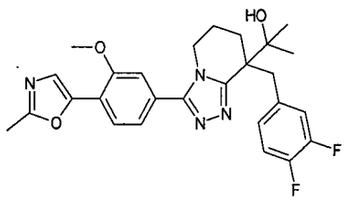
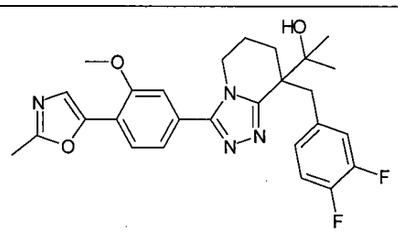
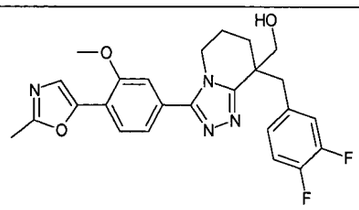
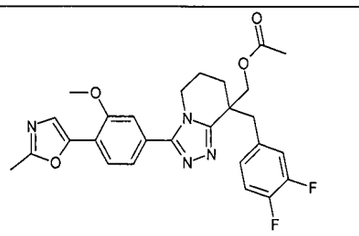
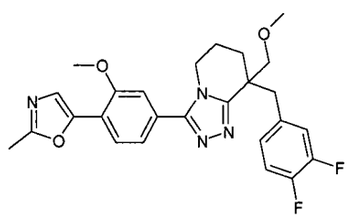
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
25	8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(2-metilbutil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		493.1
26	8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(2-metilbutoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		509.1
27	8-Bencil-8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		513.2
28	8-(Benciloxi)-8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		529.2
29	8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-propil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		465.2
30	8-[(3,4-Diclorobencil)oxi]-8(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		597.6

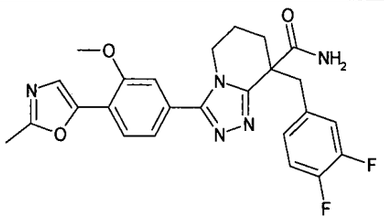
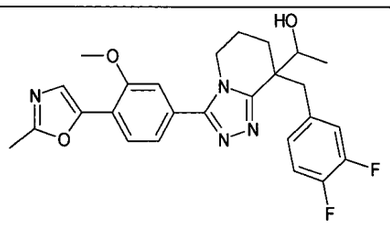
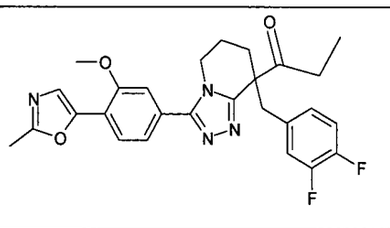
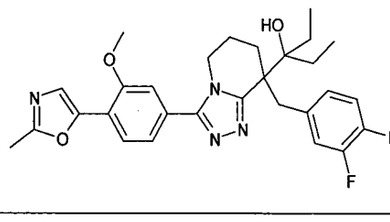
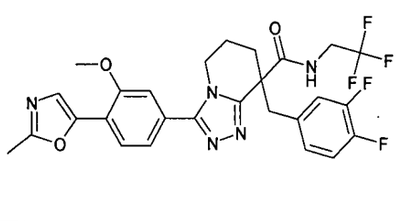
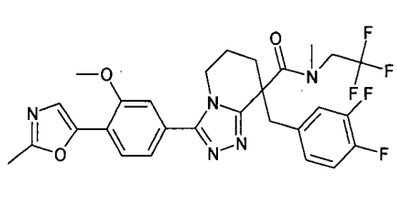
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
31	(6RS,8RS)-8-(3,4-difluorofenil)-8-(hidroximetil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-ol		469.3
32	2-{8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		481.1
33	8-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		453.1
34	8-(4-Fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		419.2
35	8-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		453.2
36	8-(3,4-Diclorofenil)-8-metoxi-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-ol		485.1

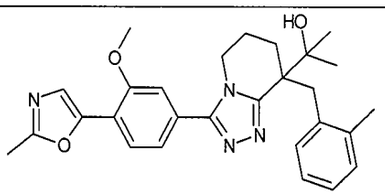
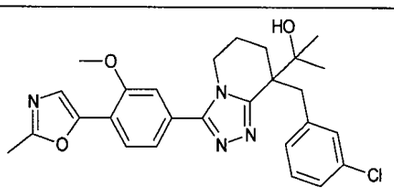
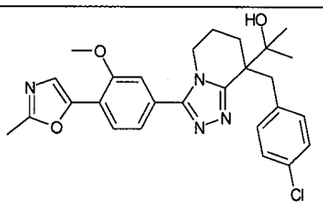
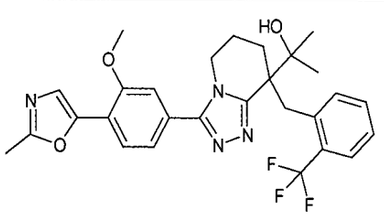
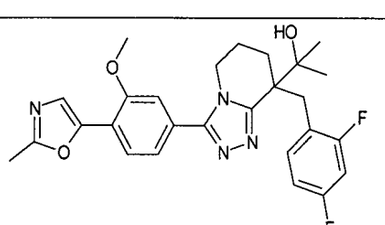
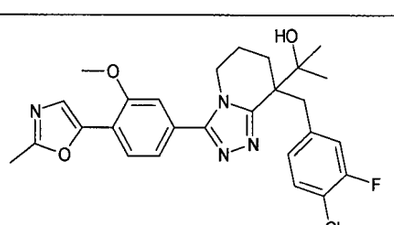
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
37	8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		469.2
38	8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina ópticamente activo		469.1
39	8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina ópticamente activo		469.1
40	2-{8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}etanol		499.3
41	1-{8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanamina		484.3
42	N-({8-(3,4-diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metil)acetamida		526.3

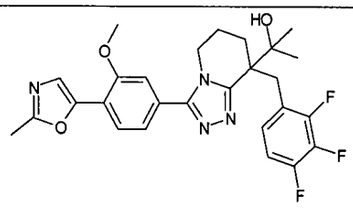
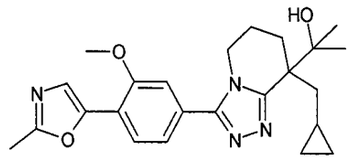
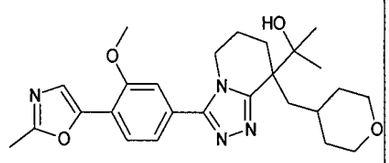
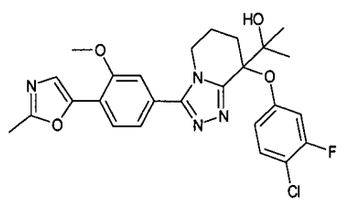
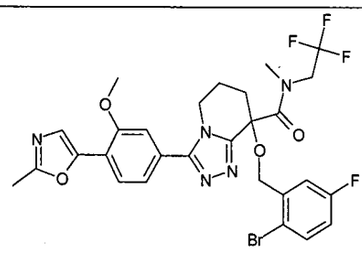
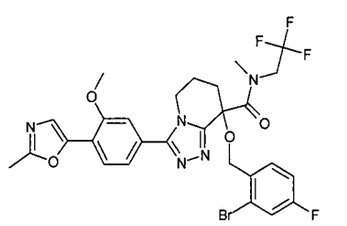
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
43	8-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		517.1
44	8-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-ol		505.1
45	{8-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanol		519.2
46	8-(Benciloxi)-8-[4-cloro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		595.4
47	8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo		509.2
48	1-{8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}etanona		479.3

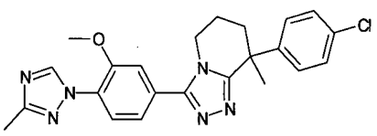
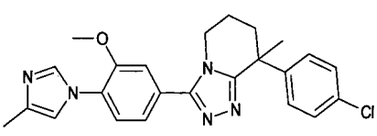
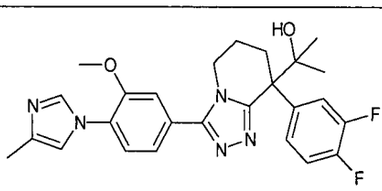
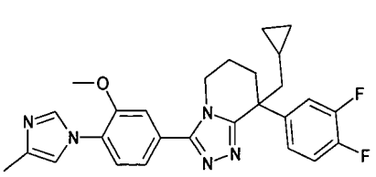
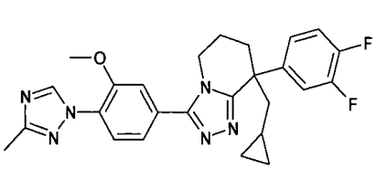
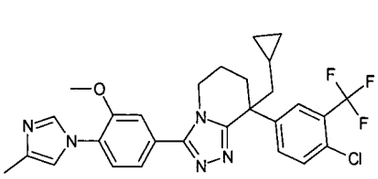
270

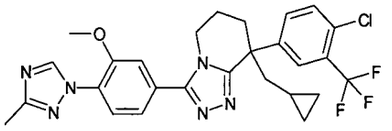
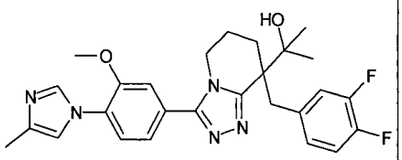
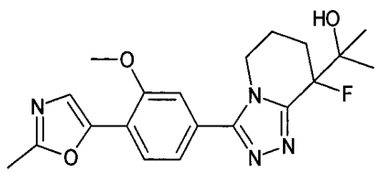
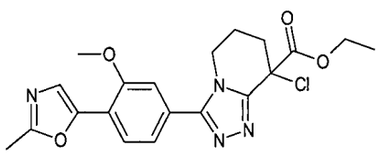
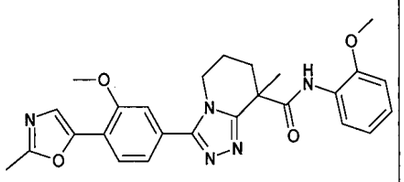
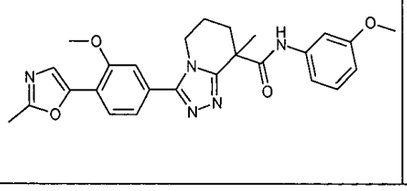
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
49	2-{8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		495.1
50	2-{8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo		495.2
51	2-{8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo		495.2
52	{8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanol		467.0
53	Acetato de {8-(3,4-difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metilo		509.3
54	8-(3,4-Difluorobencil)-8-(metoximetil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		481.1

Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
55	8-(3,4-Difluorobencil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida		480.4
56	1-{8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}etanol		481.1
57	1-{8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-1-ona		493.5
58	3-{8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}pentan-3-ol		523.6
59	8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida		562.4
60	8-(3,4-Difluorobencil)-8-etil-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida		576.4

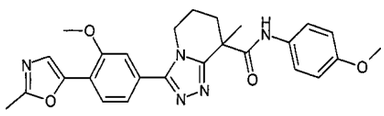
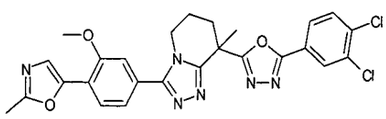
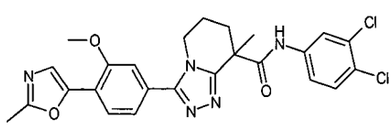
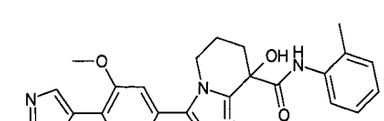
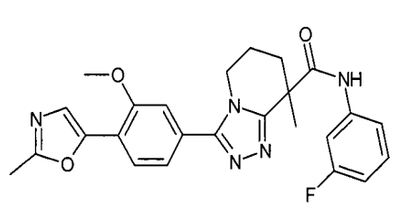
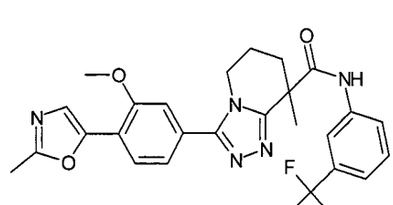
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
61	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		473.5
62	2-{8-(3-Clorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		493.4
63	2-{8-(4-Clorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		493.4
64	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[2-(trifluorofenoxi)bencil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		527.4
65	2-{8-(2,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		495.2
66	2-{8-(4-Cloro-3-fluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		511.1

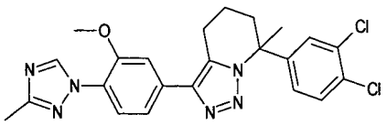
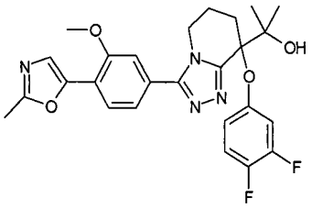
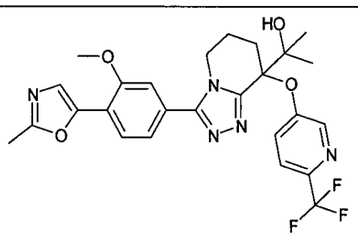
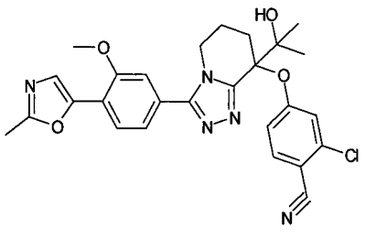
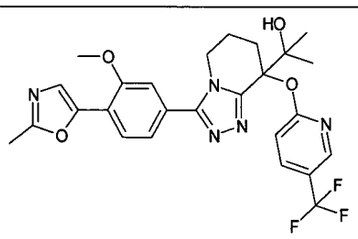
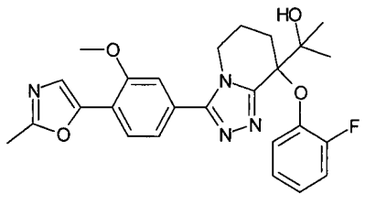
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
67	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(2,3,4-trifluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		513.1
68	2-{8-(Ciclopropilmetil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		423.1
69	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		467.5
70	2-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		513.1
71	8-[(2-Bromo-5-fluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida		652.3
72	8-[(2-Bromo-4-fluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida		652.3

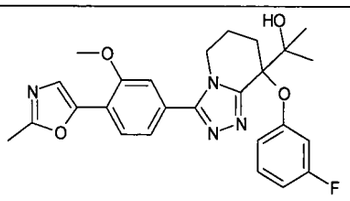
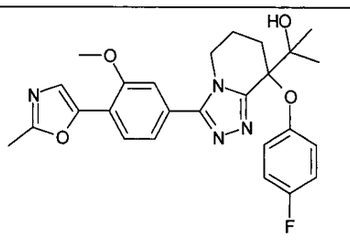
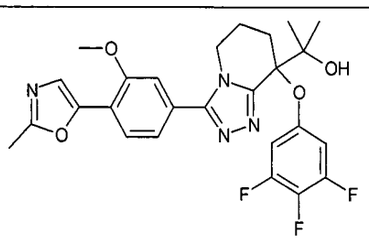
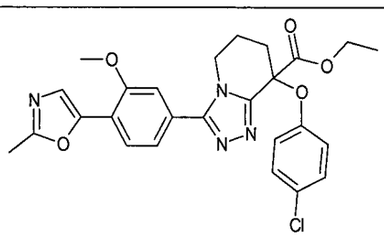
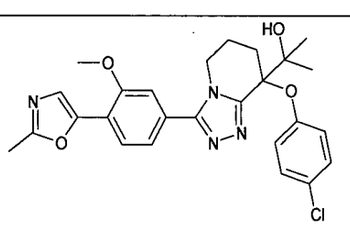
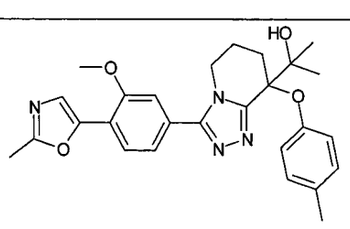
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
73	8-(4-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		435.4
74	8-(4-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		434.2
75	2-{8-(3,4-Difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		480.1
76	8-(Ciclopropilmetil)-8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		476.3
77	8-(Ciclopropilmetil)-8-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		477.2
78	8-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-8-(ciclopropilmetil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		542.3

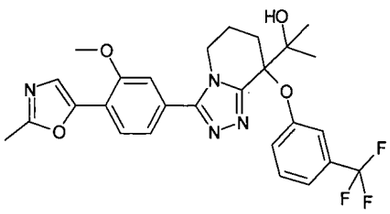
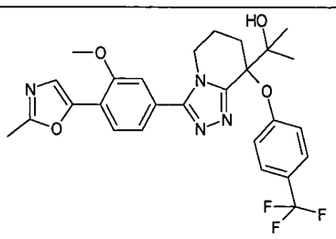
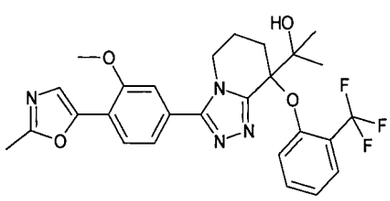
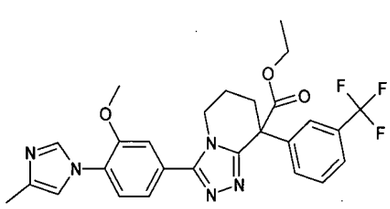
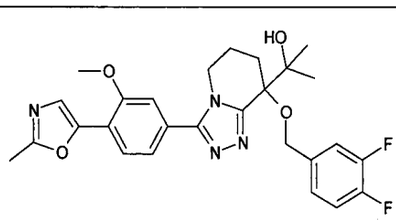
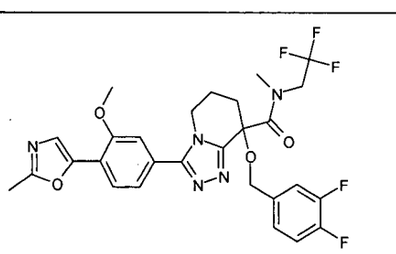
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
79	8-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-8-(ciclopropilmetil)-3-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazoll-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		543.1
80	2-{8-(3,4-Difluorobencil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		494.0
81	2-{8-Fluoro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		387.1
82	8-Cloro-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo		417.1
83	3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-(2-metoxifenil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida		474.4
84	3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-(3-metoxifenil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida		474.4

276

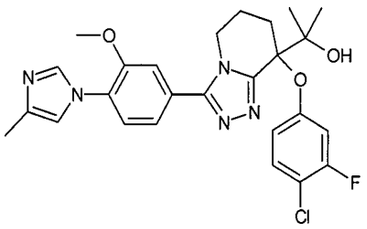
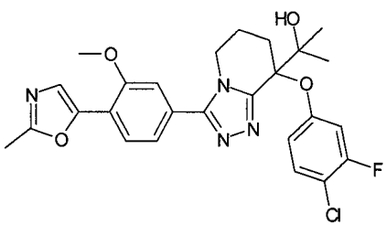
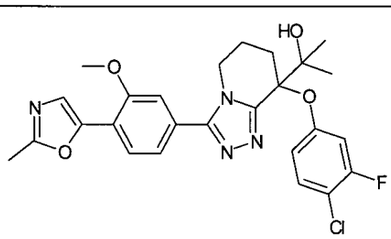
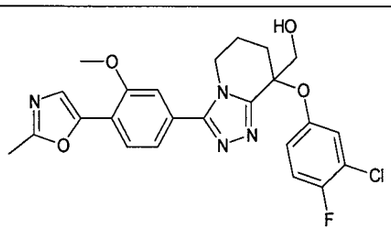
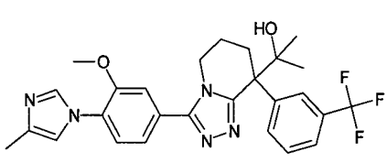
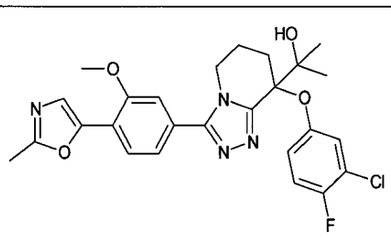
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
85	3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-(4-metoxifenil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida		474.4
86	8-[5-(3,4-Diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		537.2
87	N-(3,4-diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida		512.3
88	8-Hidroxi-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-(2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida		460.3
89	N-(3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida		462.4
90	3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-8-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida		512.5

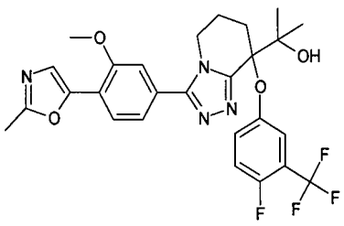
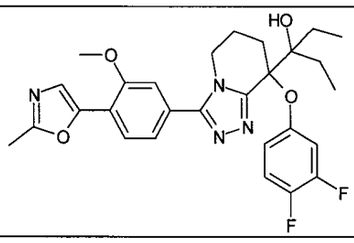
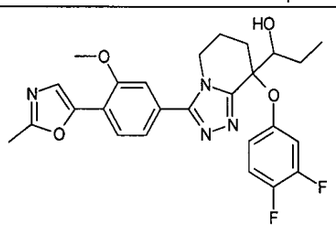
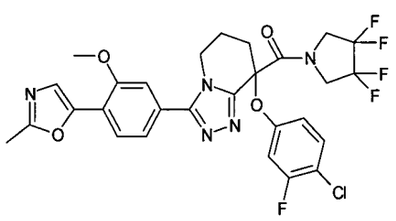
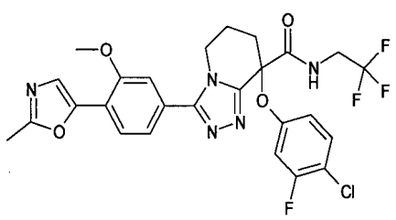
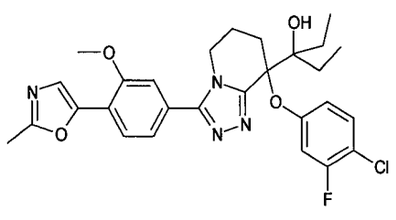
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
91	7-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-7-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina		469.1
92	2-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		497.2
93	2-(3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)propan-2-ol		530.2
94	2-Cloro-4-({8-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}oxi)benzonitrilo		520.2
95	2-(3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)propan-2-ol		530.3
96	2-{8-(2-Fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		479.4

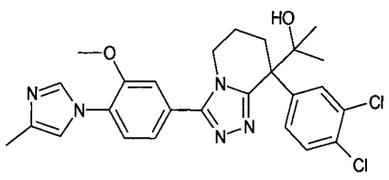
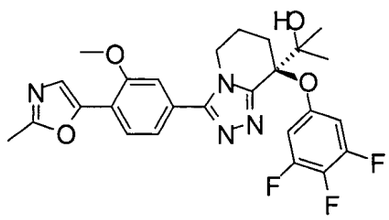
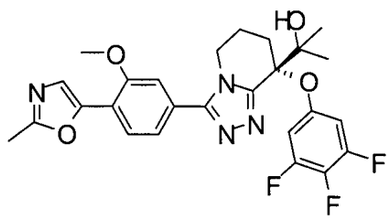
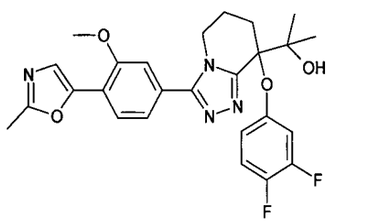
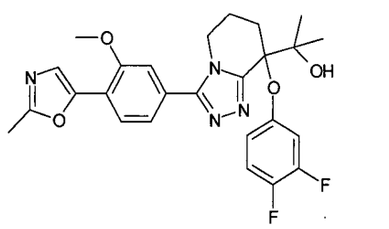
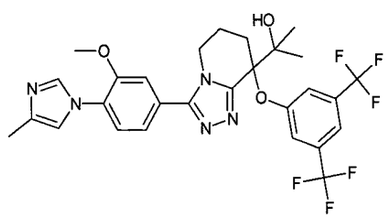
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
97	2-{8-(3-Fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		479.2
98	2-{8-(4-Fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		479.2
99	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		515.3
100	8-(4-Clorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo		509.0
101	2-{8-(4-Clorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		495.4
102	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(4-metilfenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		475.4

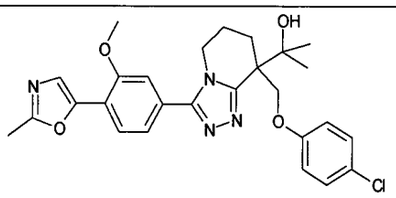
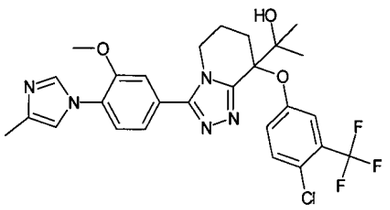
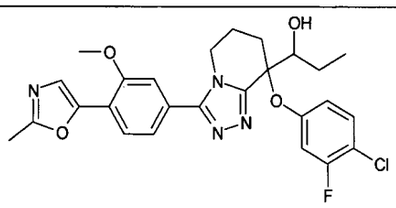
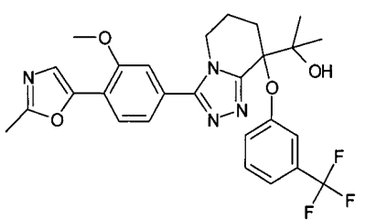
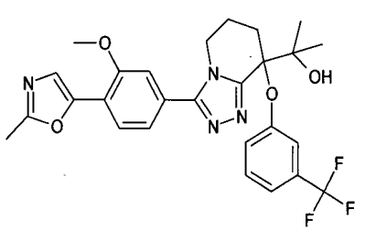
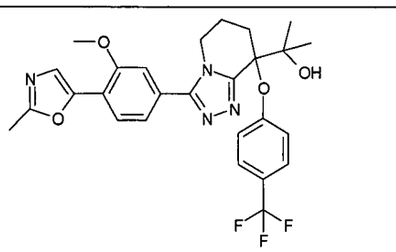
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
103	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[3-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		529.4
104	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		529.4
105	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[2-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		529.5
106	3-[3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-[3-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo		526.3
107	2-{8-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		511.4
108	8-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida		592.5

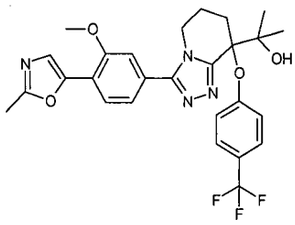
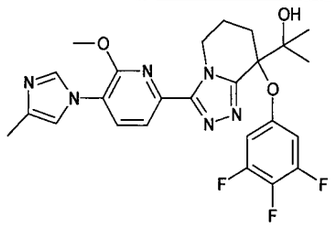
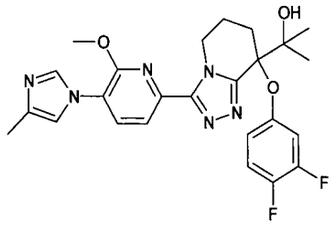
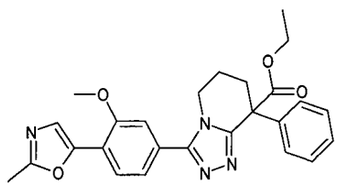
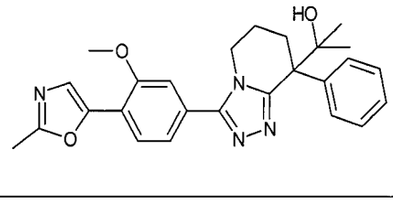
260

Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
109	2-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		512.5
110	2-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo		513.3
111	2-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo		513.3
112	{8-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}metanol		485.5
113	2-{3-[3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-[3-(trifluorofenoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		512.1
114	2-{8-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		513.2

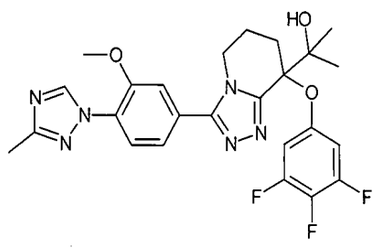
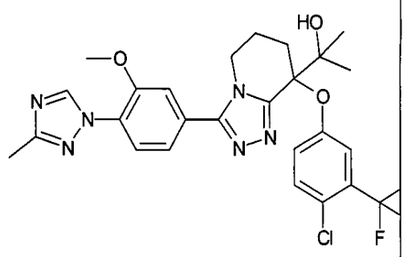
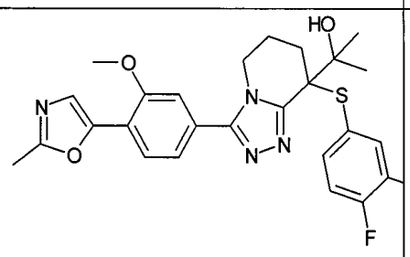
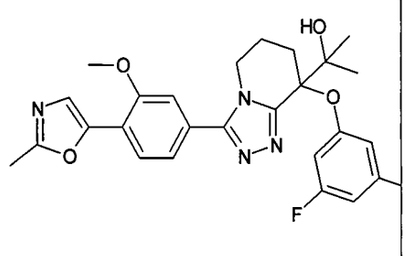
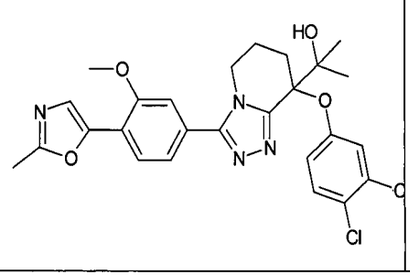
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
115	2-{8-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		547.4
116	3-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}pentan-3-ol		525.5
117	1-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-1-ol		497.4
118	8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina		624.5
119	8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida		580.4
120	3-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}pentan-3-ol		541.5

Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
121	2-{8-(3,4-Clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		512.0
122	2-{(8R)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		515.3
123	2-(8S)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il]propan-2-ol		515.3
124	2-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo		497.3
125	2-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo		497.3
126	2-{8-[3,5-bis(Trifluorometil)fenoxi]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		596.1

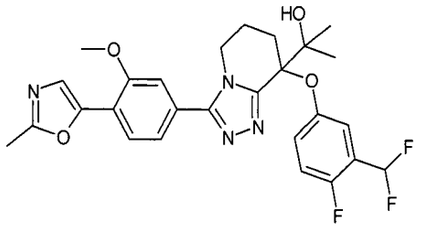
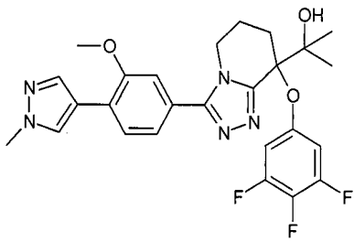
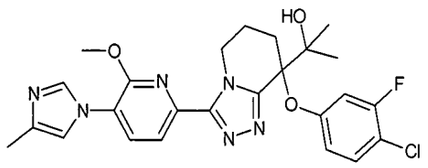
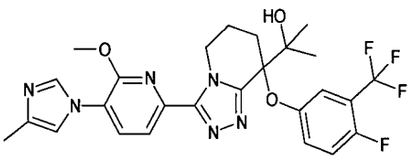
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
127	2-{8-[(4-Clorofenoxi)metil]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		509.4
128	2-{8-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		562.3
129	1-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-1-ol		513.4
130	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[3-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo.		529.4
131	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[3-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo.		529.4
132	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		529.3

	ópticamente activo.		
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	EM
133	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo.		529.3
134	2-{3-[6-Metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		515.3
135	2-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		497.3
136	A) 3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo		459.1
137	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		445.3

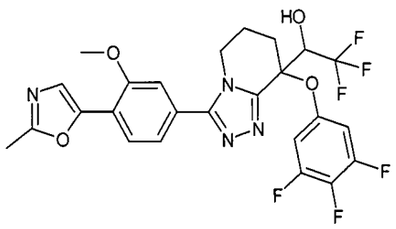
205

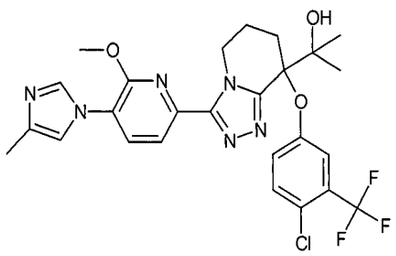
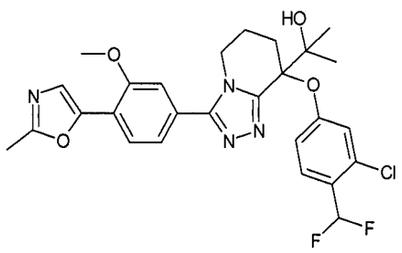
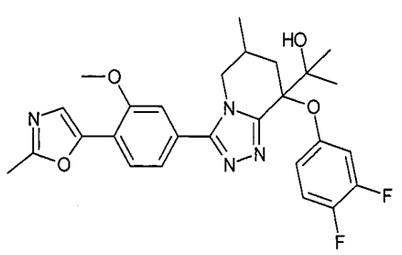
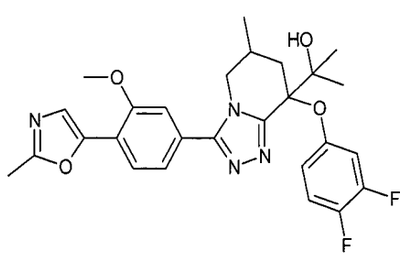
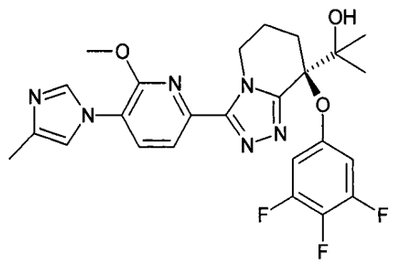
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	sal	EM
138	2-{3-[3-Metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			515.2
139	2-{8-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			563.0
140	2-{8-[(3,4-Difluorofenil)sulfanil]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-			513.1
141	2-{8-(3,5-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			497.0
142	2-{8-(3,4-Diclorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			529.0

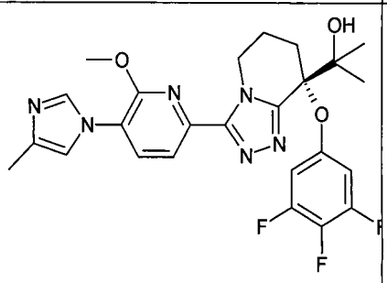
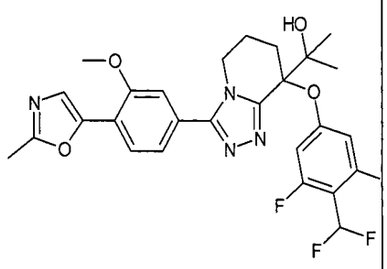
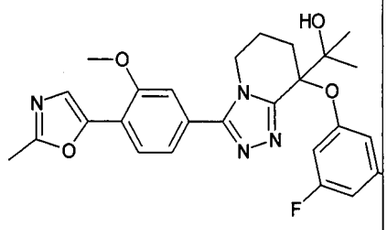
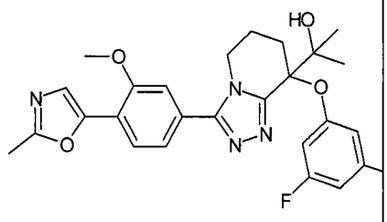
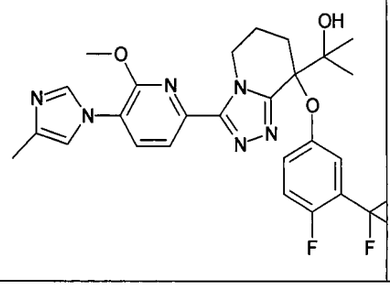
286

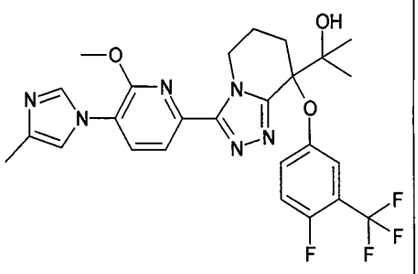
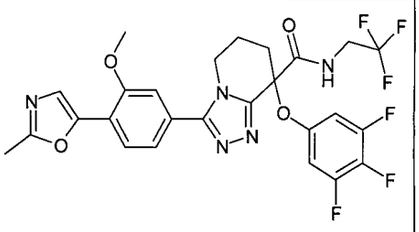
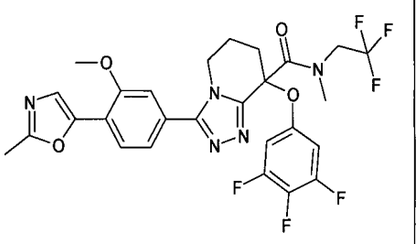
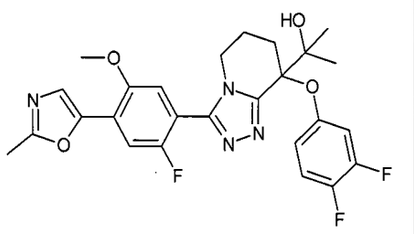
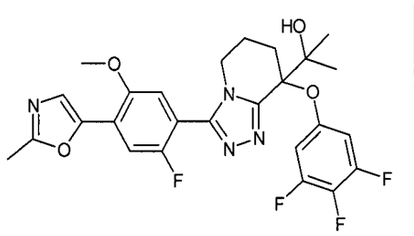
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	sal	EM
143	3-{8-[3-(Difluorometil)-4-fluorofenoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-8-il}propan-2-ol			529.1
144	2-{3-[3-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-8-il}propan-2-ol			514.4
145	2-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-8-il}propan-2-ol			513.1
146	2-{8-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il) piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			547.1

207

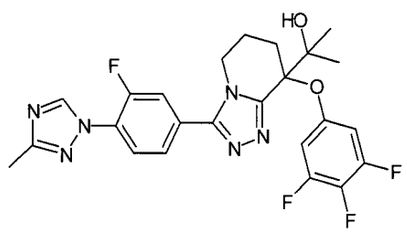
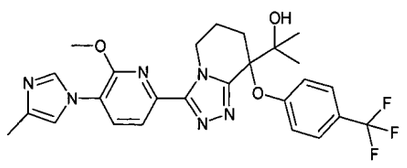
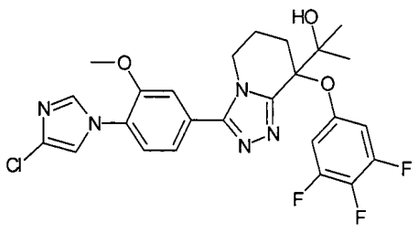
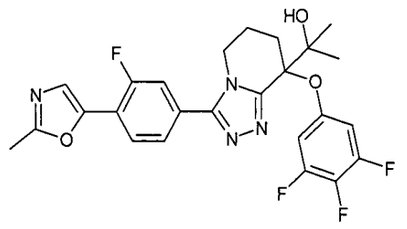
147	2,2,2-Trifluoro-1-{3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}etanol			555.2

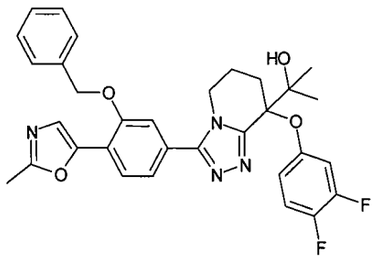
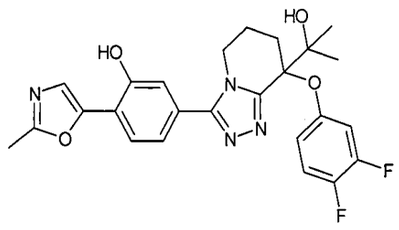
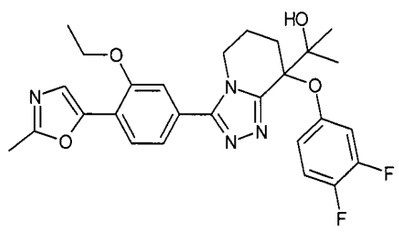
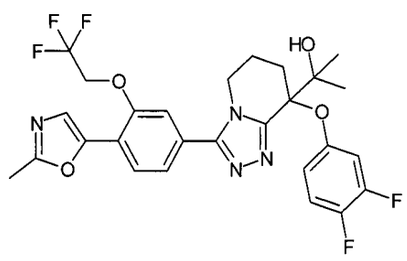
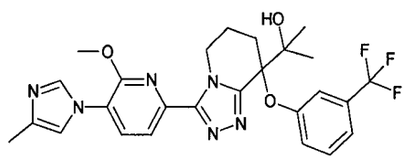
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	sal	EM
148	2-{8-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			563.1
149	3-{8-[3-Cloro-4-(difluorometil)fenoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			545.1
150	(6RS, 8RS o 6RS, 8SR)-2-{8-(3,4-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			511.1
151	(6RS, 8SR o 6RS, 8SR)-2-{8-(3,4-difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			511.1
152	2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			515.1

Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	sal	EM
153	2-{(8S)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-8-il}propan-2-ol			515.0
154	2-{8-[4-(Difluorometil)-3,5-difluorofenoxi]-3-[3-metoxi-3,5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-8-il}propan-2-ol			547.4
155	2-{8-(3,5-Difluorofenoxi) -3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a] piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo			497.0
156	2-{8-(3,5-Difluorofenoxi) -3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo			497.3
157	2-{8-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il) piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo			547.1

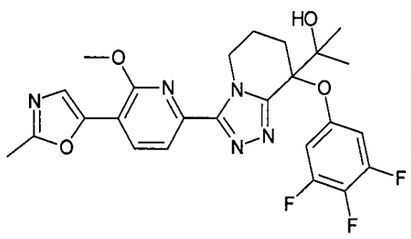
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	sal	EM
158	2-{8-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol ópticamente activo			547.0
159	3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida			582.2
160	3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida			596.3
161	2-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[2-fluoro-5-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			515.2
162	2-{3-[2-Fluoro-5-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			533.2

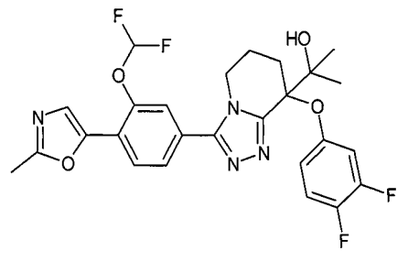
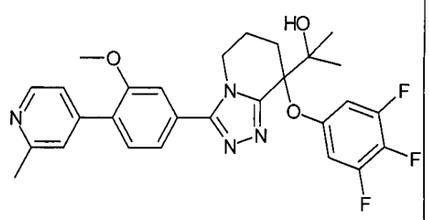
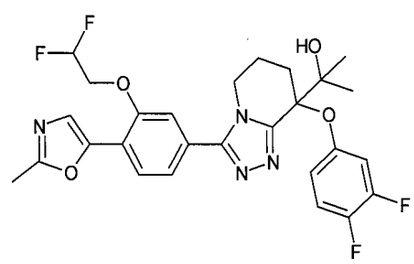
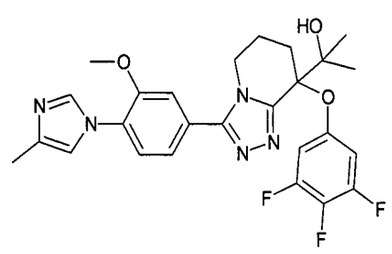
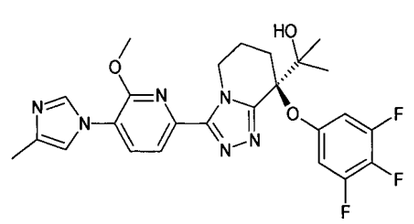
291

Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	sal	EM
163	2-{3-[3-Fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			503.3
164	2-{3-[6-Metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-[4-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			529.4
165	2-{3-[4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			534.1
166	2-{3-[3-Fluoro-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			503.2

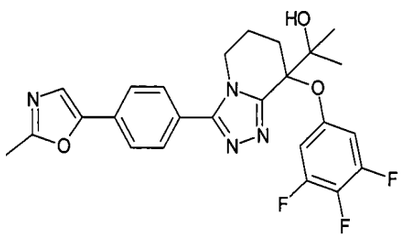
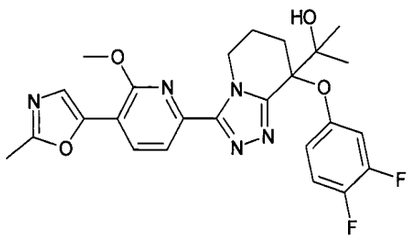
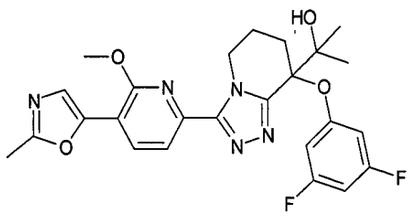
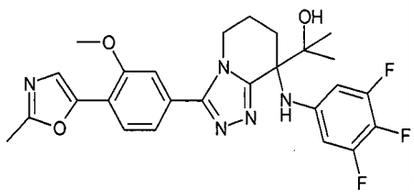
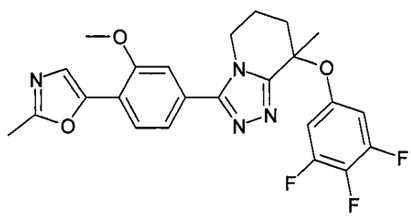
167	2-{3-[3-(Benciloxi)-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il) fenil]-8-(3,4-difluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			573.1
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	sal	EM
168	5-[8-(3,4-Difluorofenoxi)-8-(1-hidroxi-1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-2-(2-metil-1,3-oxazol-5-il) fenol			483.4
169	2-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[3-etoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			511.4
170	2-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[4-metil-1,3-oxazol-5-il)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			565.3
171	2-{3-[6-Metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			529.1

293

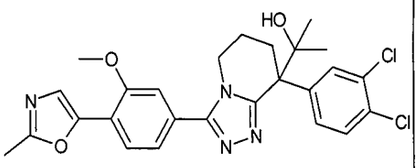
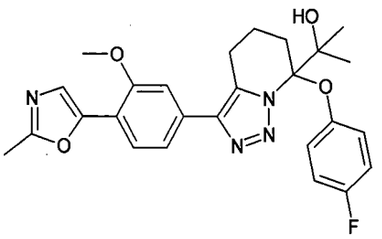
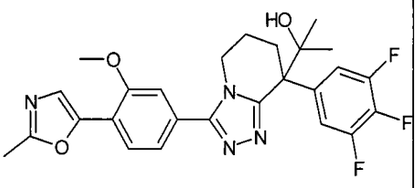
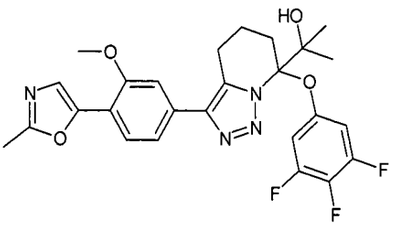
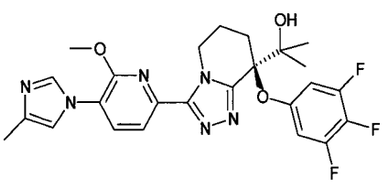
172	2-{3-[6-Metoxi-5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			516.4

Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	Sal	EM
173	2-{3-[3-(Difluorometoxi)-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4-difluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			533.1
174	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-etrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			525.4
175	2-{3-[3-2,2-(Difluoroetoxi)-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4-difluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			547.1
176	2-{3-[3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			514.3
177	2-{(8R)-3-[6-Metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		1 fosfato	515.2

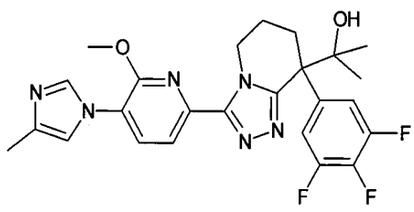
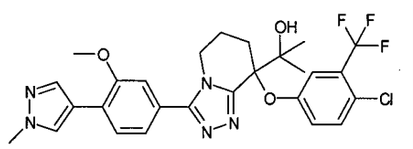
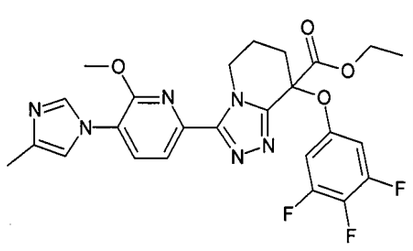
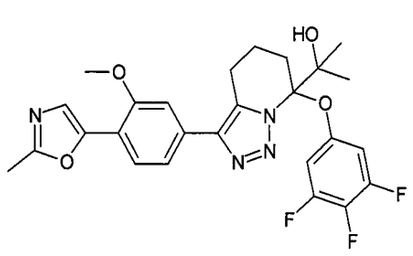
295

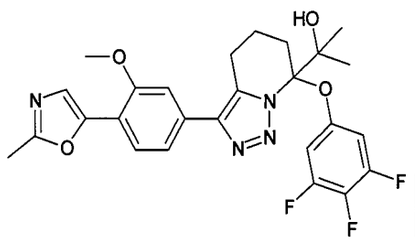
Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	sal	EM
178	2-{3-[4-(2-Metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			485.3
179	2-{8-(3,4-Difluorofenoxi)-3-[6-metoxi-5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			498.2
180	2-{8-(3,5-Difluorofenoxi)-3-[6-metoxi-5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			498.2
181	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			514.3
182	B) 3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-metil-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina			471.2

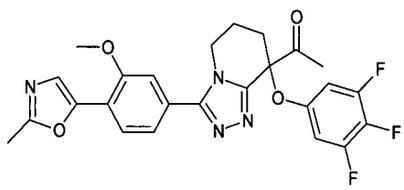
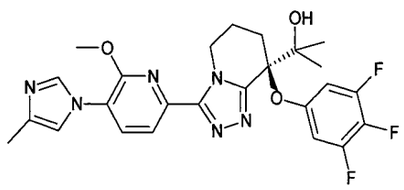
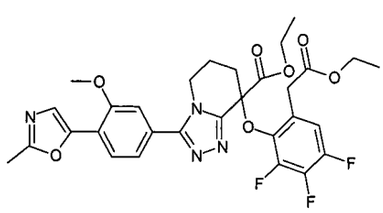
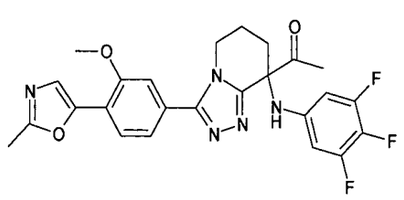
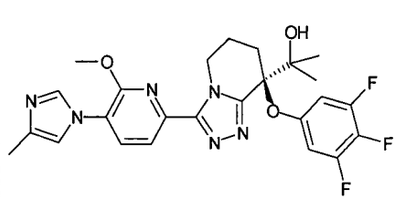
296

Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	Sal	EM
183	2-{8-(3,4-Diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			513.2
184	2-{7-(4-Fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-4,50,60,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}propan-2-ol			479.2
185	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			499.1
186	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-7-(3,4,5-trifluorofenoxi)-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}propan-2-ol			515.1
187	2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		1(+)-mandelato	515.2

297

Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	Sal	EM
188	2-{3-[6-Metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			499.4
189	2-{8-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-[3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol			562.3
190	3-[6-Metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo			529.3
191	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-7-(3,4,5-trifluorofenoxi)-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}propan-2-ol ópticamente activo			515.3

192	2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-7-(3,4,5-trifluorofenoxi)-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}propan-2-ol ópticamente activo			515.3

Ej. No.	Nombre del compuesto	Estructura	sal	EM
193	1-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}etanona			499.2
194	2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		0,67 fosfato	515.2
195	8-[6-(2-Etoxi-2-oxoetil)-2,3,4-trifluorofenoxi]-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxilato de etilo			615.2
196	1-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}etanona			498.2
197	2-{(8R)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol		1-gentisato	515.2

[0612]

Ejemplo experimental 1

Medición de la tasa de inhibición de producción de amiloide β utilizando células nerviosas primarias

300

Las células nerviosas primarias se recolectaron de la corteza cerebral del feto de rata (CLEA Japan, Inc.: rata SD, 17 días de vida del feto), y se suspendieron en un medio neurobasal que contiene suplemento B27, L-glutamina, penicilina-estreptomicina (producida por Invitrogen) a 500.000 células/ml. A continuación, la suspensión se sembró en una placa de 96 pocillos recubierta con poli L-lisina (producida por SUMITOMO BAKELITE) por 100 μL, y se cultivó a 37°C, 5% de CO_2 durante 7 días. El medio se eliminó completamente, y un nuevo medio neurobasal se agregó a 75 μL/pocillo. A esto se agregó (75 μL/pocillo) un medio neurobasal suplementado con una concentración de medición de 2 veces de un compuesto blanco de evaluación, y la mezcla se cultivó durante 3 días. El sobrenadante del cultivo se recolectó de cada pocillo, se diluyó según fuera apropiado, se aplicó a ELISA sándwich entre el anticuerpo BNT77-anticuerpo BA27 (para Aβ40) y ELISA sándwich entre anticuerpo BNT77-anticuerpo BC05 (para Aβ42), y se midieron las cantidades de Aβ40 y Aβ42.

La tasa de inhibición (%) de la producción de amiloide β del compuesto se calculó mediante la siguiente fórmula: (1-(cantidad de producción de amiloide β con adición del compuesto)/(cantidad de producción de amiloide β sin la adición del compuesto))x100.

La tasa inhibidora del 50% de producción de amiloide β (valor IC_{50}) se calculó utilizando el software de análisis estadístico (Paquete Preclínico SAS) como la concentración del compuesto que muestra una inhibición del 50% cuando la cantidad de producción de amiloide β sin adición del compuesto es 100%. Además, se agregó un nuevo medio neurobasal (75 μL/pocillo) a las células después de la recolección del sobrenadante del cultivo, y las células se dejaron asentar durante aproximadamente 30 minutos para alcanzar la temperatura ambiente. El ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell-Titer Glo (producido por Promega) se agregó a 75 μL/pocillo, y la placa se agitó durante 2

minutos y se hizo reaccionar durante aproximadamente 10 minutos. Se midió la intensidad de la luminiscencia, y se cuantificó la citotoxicidad utilizando la cantidad de ATP como índice, por lo que se confirmó que la actividad inhibidora de la producción de amiloide β no depende de la citotoxicidad. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 2.

[0613]

Tabla 2

Ejemplo No.	Actividad inhibidora de la producción de Aβ42 IC_{50} (nM)
1	27
2	19
3	459
4	32
20	35
21	5
32	143
49	31
50	14
60	50
70	10
78	55
91	148
92	59
95	34
99	20
103	41
104	41
108	67
111	10
120	4
122	19
124	68
127	44

130	24
132	19
134	42

Ejemplo No.	Actividad inhibidora de la producción de Aβ42 IC_{50}(nM)
135	123
139	40
140	41
141	78
144	214
150	118
152	49
155	28
157	6
160	19
162	86
165	143
166	360
168	40
172	47
174	44
175	103
177	34
178	168
181	58
186	28
187	29
191	8
194	33
197	30

[0614]

Ejemplo experimental 2

303

Medición de la tasa de inhibición de producción de amiloide β utilizando células nerviosas primarias

[Animal]

Ratones C57BL/6J (7 a 10 semanas de vida) se adquirieron de CLEA Japan Inc. Los ratones se alojaron en grupos y se mantuvieron en un programa de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Todos los ratones tuvieron acceso ad libitum a la comida y al agua.

[Compuestos de ensayo]

Cada compuesto de ensayo se reconstituyó en buffer de solubilización ([DMSO (Wako): [10 % de Cremofor (Nakarai) + 30 % de polietilenglicol 400 (Wako) + 60% de 2 moles/litro de buffer de citrato (Wako)]=1:9) y se administró por vía oral a 10 mg/kg.

[Aβ ELISA]

El hipocampo se aisló de los animales, 3 horas después de que se administraran por vía oral los compuestos de ensayo. Los hipocampos se homogenizaron en buffer de extracción Tris enfriado en hielo (50 mmoles/litro Tris-HCl, pH 7,2, 200 mmg/litro de cloruro de sodio, 2% de albúmina de suero de bovino libre de proteasa, y 0,01% de mertiolate de sodio) que contiene cóctel del inhibidor de proteasa (Roche, Suiza). Después de la centrifugación a 15.000 rpm durante 15 minutos, los sobrenadantes se sometieron a ELISA sándwich de dos sitios para medir la cantidad de Aβ soluble. Se cuantificó Aβ42 mediante Elisa sándwich de dos sitios utilizando BNT 77, el cual reconoce Aβ11-28, como anticuerpo de captura y BC05-HRP como anticuerpo detector, respectivamente. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 3.

304

Tabla 3

Ejemplo No.	Actividad inhibidora de la producción de Aβ42 (% de inhibición)
1	40
2	48
21	39
92	32
99	34
103	42
104	36
111	46
120	21
122	54
124	41
127	21
130	59
132	58
134	31
139	22
141	46
144	31
152	57
155	56
157	61
162	26
172	35
186	22

[0615]

Ejemplo experimental 3

Medición de la actividad de inhibición del CYP

Las mezclas de incubación se preparan en un volumen total de 40 µL con concentración de componente final que se detallan a continuación: 50 mmoles/L buffer de fosfato (pH 7,4), sistema de generación NADPH (5 mmoles/L $MgCl_2$, 0,5 mmoles/L β-NADP+, 5 mmoles/L glucosa-6-fosfato, y 1,5 unidad/ml glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), microsomas que

305

expresan CYP (2 nmoles/L CYP2C8, 4 nmoles/L CYP2C9, 2 nmoles/L CYP2D6, o 10 nmoles/L CYP3A4; BD Biosciences), sustratos (2 µmoles/L amodiaquina, 3 µmoles/L diclofenac, 5 µmoles/L bufuralol, o 25 µmoles/L testosterona), y 10 µmoles/L de compuestos de ensayo. Los sustratos y los compuestos de ensayo se disuelven en metanol y dimetilsulfóxido, respectivamente, y se agregan a la mezcla de incubación con la concentración de solvente final de 0,5%, respectivamente. Las incubaciones se realizan a 27°C durante 60 minutos. Las reacciones se inician agregando microsomas que expresan CYP y se terminan agregando acetonitrilo en igual cantidad. Después de la centrifugación, las alícuotas de los sobrenadantes se someten a la medición de la LC/MS/MS. Todas las incubaciones se realizan con un experimento que se lleva a cabo por triplicado. Las actividades de CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4 se determinan mediante el pico de N-desetilamodiaquina, 4'-hidroxidiclofenac, 1'-hidroxibufuralol y 6β-hidroxitestosterona, respectivamente. Las actividades de los compuestos de ensayo se expresan como el porcentaje de actividad restante en comparación con una muestra de control que no contiene compuesto de ensayo. Los valores de inhibición se obtienen como la siguiente ecuación:

% de inhibición = 100 x (1 - actividad del compuesto de ensayo / actividad de control)

* Actividad del compuesto de ensayo: actividad de la muestra que contiene el compuesto de ensayo

Actividad de control: actividad de la muestra control que no contiene el compuesto de ensayo

[0616]

Ejemplo experimental 4

Ensayo de fototoxicidad

Células BALB/c 3T3 se cultivan a 37°C, 5% de CO_2 en DMEM suplementado con 10% de suero bovino fetal, 50 IU/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomicina. Las células se siembran a $2,5x10^3$ células/pocillo en una placa blanca de

306

384 pocillos, y se cultivan en DMEM suplementado con 10% de suero de bovino fetal, 2 mM de L-glutamina, 1 mM de piruvato de sodio, 50 IU/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomicina durante 1 día. Dos placas de 384 pocillos por compuesto de ensayo en solución salina balanceada de Earle (EBSS) suplementada con 1 mM de HEPES se preincuban con cinco concentraciones diferentes del compuesto de ensayo durante 1 hora. Una de las dos placas se irradia (+UV) durante 60 minutos con 1,4 - 1,7 mW/cm^2 (5-6 J/cm^2) mientras que la otra placa se mantiene en la oscuridad. En ambas placas el medio de tratamiento se reemplaza por el medio de cultivo y después de otras 24 horas de cultivo se determina la viabilidad celular por el contenido de ATP celular. El contenido de ATP celular se mide por el kit de ensayo Celltiter-Glo™ (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El contenido de ATP se calcula mediante la siguiente fórmula:

Contenido de ATP (% de control) = (RLU del compuesto de ensayo / RLU de 1% de DMSO) x 100.

Las respuestas de concentración que se obtuvieron en presencia y en ausencia de irradiación se comparan con el valor EC_{50}, es decir la concentración que reduce la viabilidad celular hasta 50% en comparación con el control que contiene el 1% de DMSO. Para permitir la evaluación de los datos, se calcula un factor de fotoirritación (PIF - *Photo-Irritation-Factor*). PIF = EC_{50}(-UV) / EC_{50}(+UV). En algún caso, se calculan las diferencias del contenido de ATP (% de control) entre la presencia y ausencia de irradiación en cada concentración de ensayo, y la resistencia del potencial fototóxico se compara con el valor máximo (Delta Max).

[0617]

Ejemplo experimental 5

Ensayo de citotoxicidad

Células HepG2 se cultivan a 37°C, 5% de CO_2 en DMEM suplementado con 10% de suero bovino fetal, 50 IU/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomicina. Las células se

siembran a $2x10^4$ células/pocillo en una placa blanca de 96 pocillos, y se cultivan con compuestos de ensayo en DMEM suplementado con 0,5% de suero de bovino fetal, 2 mM de L-glutamina, 1 mM de piruvato de sodio, 50 IU/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomicina durante 1 día. El contenido intracelular se mide utilizando ensayo ATPliteTM-M (PerkinElmer) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El contenido de ATP se calcula mediante la siguiente fórmula:

Contenido de ATP (% de control) = (RLU del compuesto / RLU de 1% de DMSO) x 100.

En algún caso, se mide la actividad de Caspasa-3/7 utilizando el kit de ensayo Caspase-Glo™ 3/7 (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La actividad de Caspasa-3/7 se calcula (n = 3) mediante la siguiente fórmula:

Actividad de Caspasa-3/7 (%) = (RLU del compuesto - RLU del 1% DMSO) / (RLU del 30 µM de Staurosporine - RLU del 1% de DMSO)×100.

Aplicabilidad industrial

[0618]

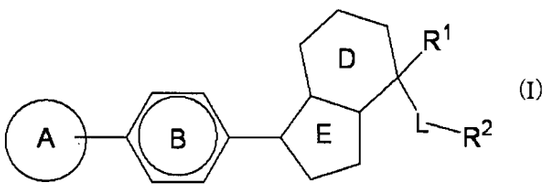
Dado que el compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo muestra una actividad inhibidora de la producción de amiloide β superior, puede proporcionar un fármaco terapéutico o profiláctico clínicamente útil para enfermedades tales como el deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Alzheimer, y similares. Además, dado que el compuesto de la presente invención, o un profármaco del mismo son superiores en eficacia, baja toxicidad, estabilidad, farmacocinética, actividad de inhibición de CYP y similares, es útil como medicamento.

[0619]

La presente solicitud se basa en las solicitudes de patente Nos. 2010-197064 y 2011-143548 presentadas en Japón, cuyo contenido se incluye por completo en la presente.

Reivindicaciones

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



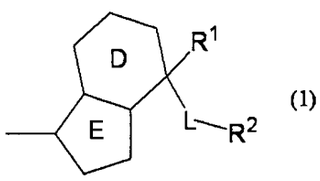
(I)

caracterizado porque

el anillo A es un anillo oxazol opcionalmente sustituido, un anillo triazol opcionalmente sustituido, un anillo imidazol opcionalmente sustituido, un anillo piridina opcionalmente sustituido, o un anillo pirazol opcionalmente sustituido,

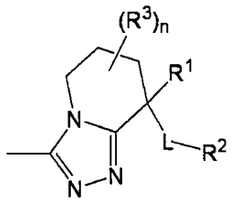
el anillo B es un anillo benceno opcionalmente sustituido, un anillo piridina opcionalmente sustituido, o un anillo pirimidina opcionalmente sustituido, y

la estructura parcial (1):



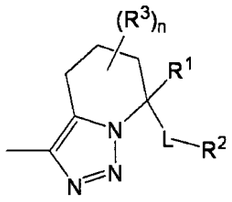
(1)

es



(1-1)

o



(1-2)

donde

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente,

L es un enlace, -Y-, -O-, -YO-, -OY-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-CONR^a-$, $-NR^aCO-$, $-NR^a-$, $-YNR^a-$, $-NR^aY-$, $-YCONR^a-$, $-NR^aCOY-$, $-OCONR^a-$, $-NR^aCOO-$ o $-NR^bCONR^a-$

donde

Y es un grupo alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido,

R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

R^b es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,
R^3 es un sustituyente, y
n es un entero de 0 - 6,
o una sal del mismo.

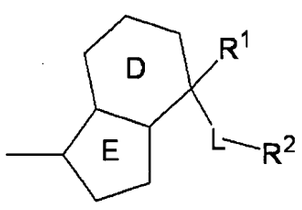
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es un grupo hidroxi, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carboxi, un grupo alquilC_{1-6}-carbonilo o un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo opcionalmente sustituido,
R^2 es un átomo de halógeno, un grupo anillo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o una sal del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo A es un anillo oxazol opcionalmente sustituido, o una sal del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo A es un anillo imidazol opcionalmente sustituido, o una sal del mismo.

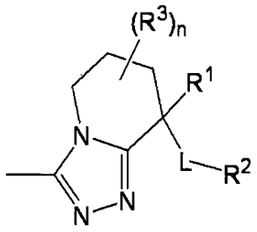
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo B es un anillo benceno opcionalmente sustituido, o una anillo piridina opcionalmente sustituido, o una sal del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la estructura parcial (1):



(1)

es



(1-1)

donde cada símbolo es el mismo que en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxi, o una sal del mismo;

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o una sal del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque L es -O- o una sal del mismo.

10. 2-{8-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo.

11. 2-{(8R)-3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo.

12. 2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[3-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo.

13. 2-{3-[3-Metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-8-[4-(trifluorofenoxi)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo.

14. 2-{8-(3,5-3,5-Difluorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo.

15. 2-{(8R)-3-[6-Metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-(3,4,5-trifluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il}propan-2-ol o una sal del mismo.

16. Un medicamento caracterizado porque contiene el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo.

17. El fármaco de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque es para la profilaxis o la terapia del deterioro cognitivo o la enfermedad de Alzheimer;

18. Un inhibidor de la producción de amiloide β caracterizado porque contiene el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo.

19. Un modulador de γ-secretasa caracterizado porque contiene el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo para inhibir la producción de amiloide β.

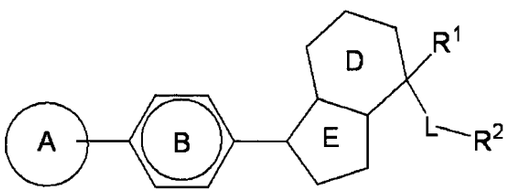
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo para modular la γ-secretasa.

312

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo para la profilaxis o el tratamiento del deterioro cognitivo leve o la enfermedad de Alzheimer;

Resumen

La presente invención proporciona un derivado heterociclo que tiene una actividad inhibidora de la producción de amiloide β superior y/o una actividad de modulación de γ-secretasa superior, y el uso del mismo. Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

donde cada símbolo es como se define en la presente memoria descriptiva, o una sal del mismo.

314

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 103738

Bogotá D.C., Octubre 15 de 2013 - 13:23:15

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650540671	15/10/2013	13.950.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				$125.000.00

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-061428- -00003-0000

Fecha: 2013-10-29 17:19:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 314

Cbio: 14656- 841-103-8.