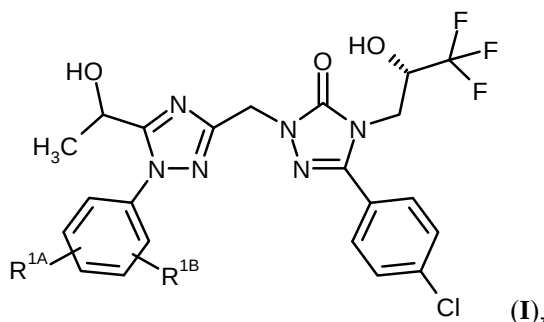


-1-

**PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE 1-FENILO-1,2,4-  
TRIAZOL SUSTITUIDOS POR 5-HIDROXIALQUILO**

La presente solicitud se refiere a un procedimiento novedoso y mejorado para la preparación de derivados de 5-(hidroxialquilo)-1-fenilo-1,2,4-triazol de la fórmula (I)



5

en la que

$R^{1A}$  y  $R^{1B}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, monofluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, etilo, metoxi, difluormetoxi y trifluormetoxi,

nuevas fases previas para su preparación y la preparación y el uso de la modificación cristalina I de (5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-clorofenil)-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo} metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona de la fórmula (I-A-1).

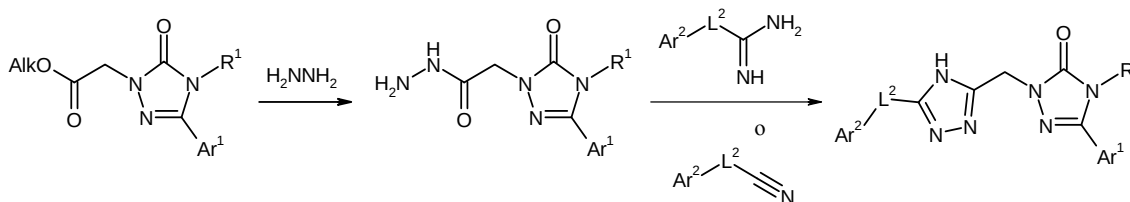
Los compuestos de la fórmula (I) actúan como potentes antagonistas receptores V1a/V2 duales y se pueden utilizar como agentes para la profilaxis y / o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales tales como, insuficiencia cardíaca aguda y crónica (worsening chronic heart failure), síndrome cardiorrenal, hiponatremia hipervolémica y euvolémica, cirrosis hepática, ascitis, edemas y el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), como se describe en el documento WO 2016/071212.

Un procedimiento general para la preparación de derivados de 1,2,4-triazol sustituidos por 5-fenilo se describe en el documento WO 2011/104322 (ver allí esquema 8, ejemplos 21, 25, 54, 56 – 61, 68 – 70). Sin embargo, a través del método allí descrito no se puede realizar una sustitución-1,3,5 del anillo de 1,2,4-triazol, y particularmente una sustitución 1-fenilo-Substitution del anillo 1,2,4-triazol, en un proceso de una sola etapa.

El siguiente esquema 1 muestra el procedimiento para la preparación de los derivados de 1,2,4-triazol sustituidos por 5-fenilo de acuerdo al documento WO 2011/104322.

Esquema 1: síntesis de derivados 1,2,4-triazol de acuerdo al documento WO 2011/104322.

-2-



[documento WO 2011/104322: Esquema 8, pág. 32;  $L^2$  = entre otros enlace;  $Ar^2$  = entre otros fenilo sustituido; Alk = alquilo].

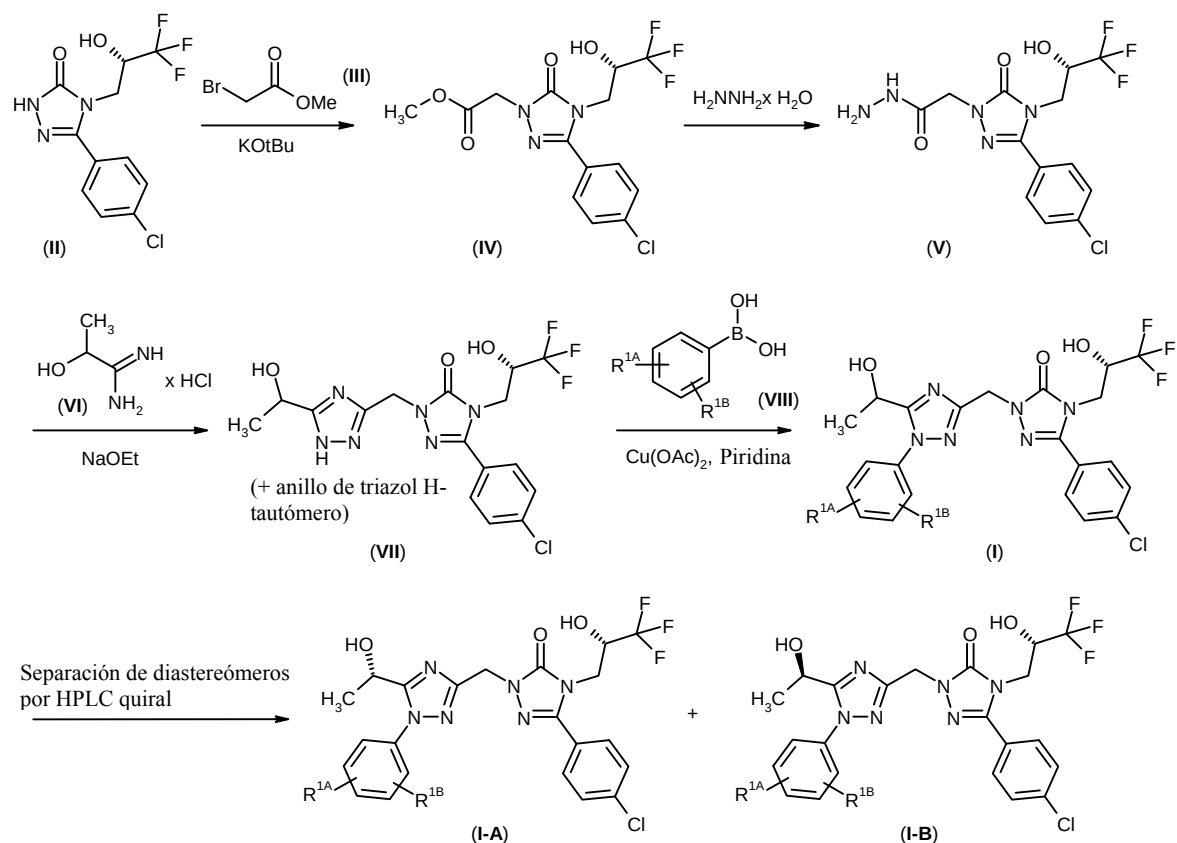
Los compuestos de la fórmula (I) y su preparación se describen en el documento WO 2016/071212. La síntesis de investigación descrita en la misma se considera que es la técnica anterior más próxima. Partiendo de 5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (II) se producen los compuestos diana de la fórmula (I) en 4 etapas con un rendimiento total de un máximo de ~12 % de la teoría. Los diastereómeros de la fórmula (I-A) y (I-B) se pueden obtener a través de diastereoisómeros quirales a escala de laboratorio en una etapa adicional de la mezcla de diastereoisómeros (I).

Aunque los compuestos de la fórmula (I) en el documento WO 2016/071212 se obtienen como un sólido, hasta ahora no se ha descrito un proceso de cristalización definido de la etapa final para la preparación de una forma cristalina farmacéuticamente aceptable.

El siguiente esquema 2 muestra el procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

Esquema 2: síntesis de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo al documento WO 2016/071212.

-3-



[ $\text{R}^{1A}$ ,  $\text{R}^{1B}$  = hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, monofluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, etilo, metoxi, difluormetoxi y trifluormetoxi].

Hasta e incluyendo la etapa (V) a (VII) la síntesis descrita en el documento WO 2016/071212 es análoga al procedimiento descrito en el documento WO 2011/104322.

Para preparar el compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar 5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (II) con éster metílico del ácido bromoacético (III) a acetato de metilo{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo} (IV). Luego (IV) se transforma con hidrato de hidrazina en acetohidrazida de 2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo} (V). Luego se transforma (V) con el compuesto imida (VI) a una mezcla de diastereómeros 5-(4-clorofenil)-2-({5-[(1RS)-1-hidroxietyl]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (VII). Por un acoplamiento de arilo catalizada por cobre ("Acoplamiento de Chan-Lam") de (VII) con un ácido fenilborónico sustituido (VIII) se llega a los derivados (I) de 5-(1-hidroxietyl)-1-aril-1,2,4-triazol sustituidos. La separación por cromatografía quiral proporciona los diastereómeros individuales 5-(4-clorofenil)-2-({5-[(1S)-1-hidroxietyl]-1-( $\text{R}^{1A}$ ,  $\text{R}^{1B}$ )-fenilo-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (I-A) y 5-(4-clorofenil)-2-({5-[(1R)-1-hidroxietyl]-1-( $\text{R}^{1A}$ ,  $\text{R}^{1B}$ )-fenilo-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (I-B).

El esquema de reacción esbozado anteriormente, se describe en el documento WO 2016/071212 como sigue: la secuencia de reacción a partir de un compuesto de la fórmula (II) a través de los compuestos de las fórmulas (IV), (V) y (VII) a los compuestos de la fórmula (I) así como la separación en los diastereómeros (I-A) y (I-B) ver allí en Esquema 2 y en los ejemplos 1A, 2A, 4A y 10 hasta 83.

- 5 Sin embargo, este procedimiento conocido del documento WO 2016/071212 tiene varias desventajas en la reacción que tienen un impacto particularmente desfavorable en la preparación a escala industrial de los compuestos de la fórmula (I). El rendimiento total a través de las cuatro etapas (II) a (I) con menos del 15% de la teoría (aprox. 1,3% a 13,1%) es muy bajo. Muchas etapas se esfuman en diluciones muy altas y con excedentes de reactivos muy altos.
- 10 La síntesis descrita en el documento WO 2016/071212 en las etapas de síntesis (VII) a (I) (acoplamiento de arilo mediada por cobre, "Acoplamiento de Chan-Lam") demuestra ser particularmente desfavorable, la que solamente da un rendimiento aislado de máximo de 30% (entre 3,0% y 30,1%) y por lo tanto, desde el punto de vista átomo-económico es desfavorable. Otra desventaja también es que en la reacción resultan derivados de feniltiazol regioisoméricos a través de una reacción de acoplamiento en otro anillo de átomo
- 15 de nitrógeno (tautomerismo anillo del derivado de 1,2,4-triazol (VII)). Esto también tiene un efecto negativo en el rendimiento en esta etapa, además, los productos regioisoméricos a continuación tienen que ser separados en una costosa etapa de purificación adicional. Además, esta etapa de reacción es particularmente desventajosa para la síntesis a gran escala, ya que en esta reacción se utilizan cantidades estequiométricas de acetato de cobre. Esto es desventajoso ya que las cantidades restantes de sal de cobre
- 20 deben ser removidas hasta debajo de los límites máximos permitidos para cada producto por razones de regulación, lo que significa un gasto adicional. Por otra parte, los reactivos deben ser de fácil acceso y de bajo costo.

En la síntesis de acuerdo al documento WO 2016/071212 se dividió la mezcla estereoisomérica de la fórmula (I) a escala de laboratorio mediante cromatografía quiral en los dividir la mezcla de estereoisómeros en una escala de laboratorio mediante cromatografía quiral en los diastereómeros. Tal separación cromatográfica es muy costosa y consume mucho tiempo y por lo tanto desventajosa para la síntesis a gran escala. Además, el rendimiento total se reduce aún más por esta etapa adicional. Una desventaja adicional es que el compuesto diana no se obtiene en una forma definida de cristal farmacéuticamente aceptable por el procedimiento descrito en el documento WO 2016/071212.

- 30 Por tanto, existe una necesidad de una síntesis industrialmente viable que proporcione los compuestos de la fórmula (I) reproducibles en grandes rendimientos, bajos costos de producción y de alta pureza. Además, había la necesidad de una síntesis industrialmente viable que cumpla con todos los requisitos reglamentarios que deben cumplirse para que el ingrediente activo se pueda utilizar en los ensayos clínicos y posteriormente presentar al regulador.

Sorprendentemente se encontró un método muy eficiente para la preparación del compuesto de la fórmula (I) que cumpla con todos los requisitos mencionados anteriormente. El nuevo procedimiento permite una síntesis eficiente de derivados de 1-fenilo-1,2,4-triazol sustituidos por 5-hidroxialquilo.

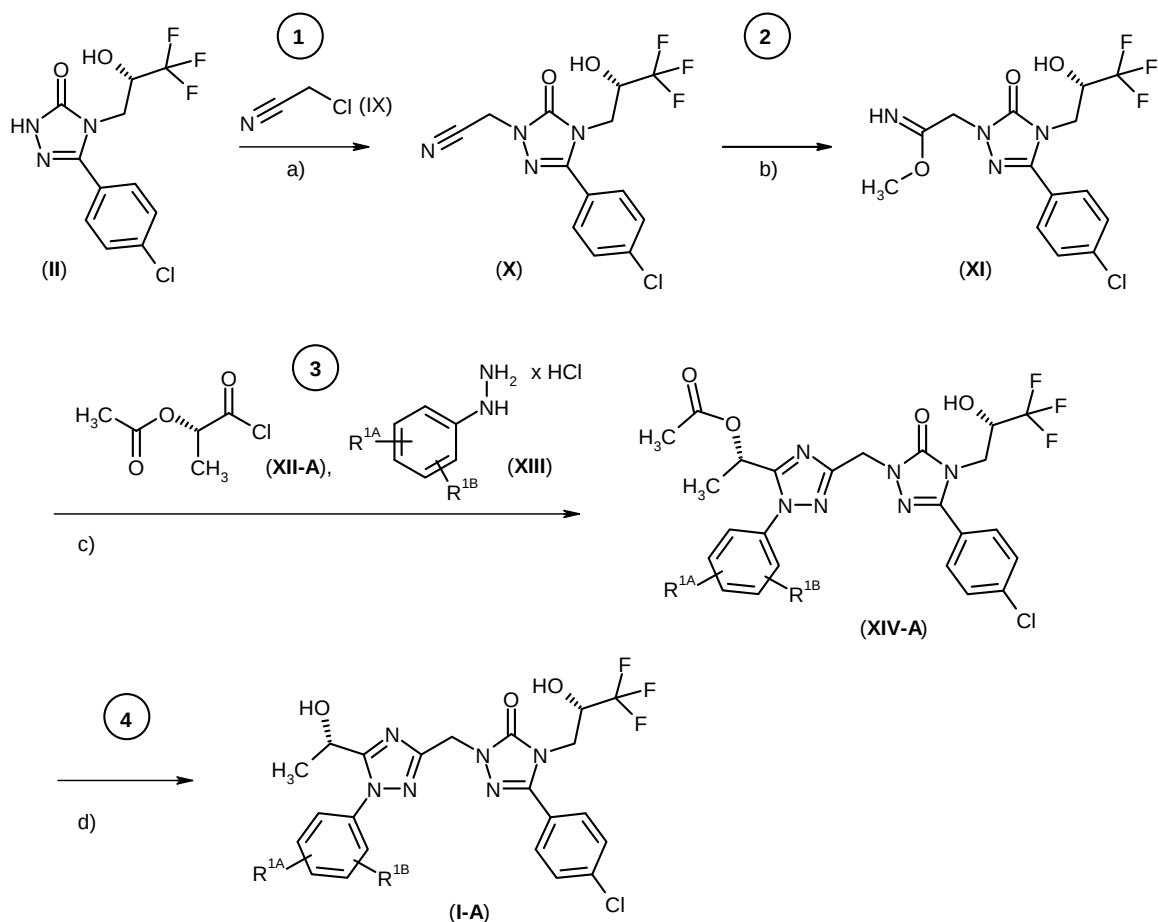
Una ventaja importante del procedimiento según la invención es un rendimiento en todas las etapas significativamente mayor. El nuevo proceso según la invención de acuerdo a la variante del procedimiento (A) proporciona el compuesto diana (I) en cuatro etapas con un rendimiento de más de 20 % de la teoría de rendimiento total (entre 23,8% y 53,2%). No es necesaria una purificación cromatográfica adicional de las etapas intermedias. Así se pueden llevar a cabo las dos etapas finales las variantes adicionales del proceso alternativa (B) y en otro proceso alternativo adicional (C) incluso las tres últimas etapas como en una etapa de un solo recipiente. Aquí se puede alcanzar un aumento adicional en el rendimiento total en cuatro etapas (hasta 63,2%).

Los esquemas y las etapas de procedimiento que se describen a continuación proporcionan las vías de síntesis para los compuestos de la invención de la fórmula general (I) y no deben interpretarse como limitantes. El técnico sabe que el orden de las transformaciones, tal como se ejemplifica en los esquemas 3 y 4, puede ser modificada de muchas maneras y que la secuencia mostrada no debe interpretarse como limitante. Además, se puede llevar a cabo una conversión de grupos funcionales de radicales y sustituyentes individuales, en particular los mencionados bajo R1 y R2, antes y / o después de las transformaciones que se describen a modo de ejemplo, partiendo de otros compuestos de la fórmula (I) o sus etapas anteriores a los obtenidos de acuerdo a las transformaciones descritas anteriormente a modo de ejemplo. Estas conversiones se llevan a cabo por los métodos habituales, conocidos por los técnicos, y comprenden, por ejemplo, reacciones tales como reacciones de sustitución nucleófilas o electrófilas, reacciones de acoplamiento mediadas por metales de transición, reacciones de producción y adición de compuestos organometálicos (por ejemplo compuestos de Grignard o de organolitio), reacciones de oxidación y reducción, hidrogenación, halogenación (por ejemplo fluoración, bromación), dehalogenación, aminación, alquilación y acilación, la formación de ésteres de ácidos carboxílicos, amidas de ácidos carboxílicos y sulfonamidas, la escisión del éster y la hidrólisis, así como la introducción y eliminación de grupos protectores temporales u otras reacciones conocidas por los técnicos. Estas transformaciones incluyen también aquellas en las que se introduce una funcionalidad, que permite una conversión adicional de los sustituyentes. El técnico conoce los grupos protectores adecuados así como los reactivos y las condiciones de reacción para su introducción y separación respectivamente (ver por ejemplo T.W. Greene, P.G.M. Wuts; "Protective Groups in Organic Synthesis", 3. Edición, Wiley 1999). En las siguientes secciones de texto figuran ejemplos específicos.

El siguiente Esquema 3 ilustra el nuevo procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

Esquema 3: procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

-6-



[ $\text{R}^{1\text{A}}$ ,  $\text{R}^{1\text{B}}$  = hidrógeno, flúor, cloro, metilo, monofluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, etilo, metoxi, difluormetoxi y trifluormetoxi; a)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , metil-isobutil-cetona; b) metanolato de sodio, MeOH, c) 1. (XII-A), DIPEA, tolueno/THF, 2. (XIII), DIPEA, THF; d) NaOH, MeOH].

5 Donde en los compuestos del esquema de síntesis 3

$\text{R}^{1\text{A}}$  y  $\text{R}^{1\text{B}}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, monofluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, etilo, metoxi, difluormetoxi y trifluormetoxi.

Donde preferiblemente en los compuestos del esquema de síntesis 3

10  $\text{R}^{1\text{A}}$  y  $\text{R}^{1\text{B}}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y cloro, en el que al menos uno de los sustituyentes es diferente a hidrógeno.

Donde de manera especialmente preferida en los compuestos del esquema de síntesis 3

$\text{R}^{1\text{A}}$  es hidrógeno, y

$\text{R}^{1\text{B}}$  cloro se encuentra en posición de 2 o en posición de 3.

Donde con preferencia muy especial en los compuestos del esquema de síntesis 3

15  $\text{R}^{1\text{A}}$  es hidrógeno, y

R<sup>1B</sup> cloro se encuentra en posición de 3.

En lo que sigue, se discuten los pasos individuales del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo al Esquema 3. También se discuten las alternativas que se caracterizan por el no aislamiento de los compuestos de la fórmula (XI) y (XIV).

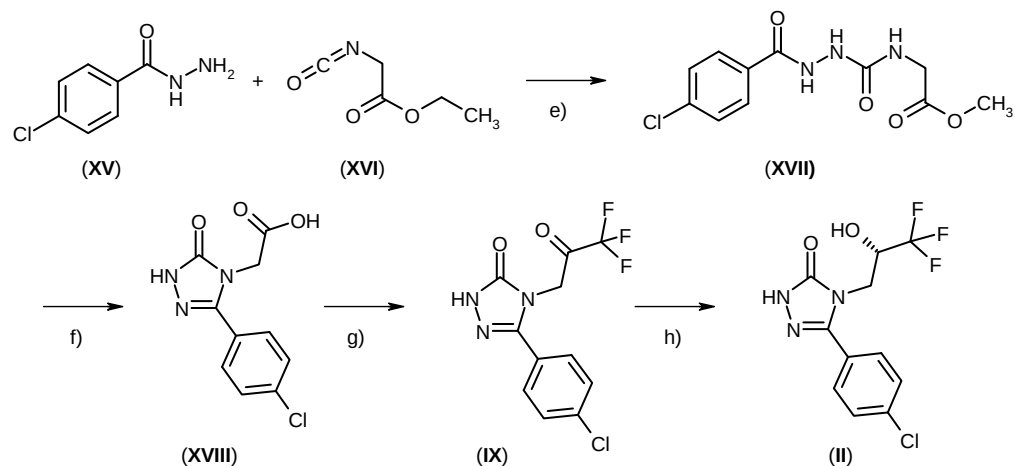
- 5 Para la preparación de derivados de 5-(1-hidroxietil)-1-aryl-1,2,4-triazol (I) se hace reaccionar 5-(4-clorofenil)-4-((2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (II) a {3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo} acetonitril (X) (paso 1). A continuación se convierte el compuesto nitrilo (X) por reacción con metanolato de sodio en metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}imidato de etano (XI) (paso 2). La estructura del anillo de 1,2,4-triazol se obtiene entonces por una  
10 reacción de ciclación de tres componentes, donde el compuesto de éster de imino (XI) reacciona con 2-cloruro de ácido propanoico de acetoxi (XII) y un compuesto de fenilhidrazina sustituido (XIII), y se obtiene el acetato de etilo 1-{3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1-[(R<sup>1A</sup>, R<sup>1B</sup>)-fenilo]-1H-1,2,4-triazol-5-ilo} (XIV) (paso 3). La  
15 escisión posterior del grupo acetilo proporciona los compuestos diana de la fórmula (I) (paso 4). En una variante (B) el procedimiento se puede realizar de tal manera que el acetato protegido (XIV) no es aislado, sino que se hace reaccionar directamente en solución (pasos 3 + 4). En una variante adicional (C) el procedimiento se puede llevar a cabo en un procedimiento de un solo recipiente a través de las etapas (X)→(XI)→(XIV)→(I) (pasos 2 + 3 + 4). En este caso, todo el proceso consta sólo de 2 etapas aisladas  
20 en lugar de 4 etapas como en la técnica anterior.

- Especialmente ventajosa es la reacción de ciclación de tres componentes de acuerdo a la invención para la construcción del anillo de 1,2,4-triazol (paso 3), que permite una introducción de los dos sustituyentes del anillo en posición 1 y 5 en un paso del procedimiento, de manera que se logra un rendimiento alto para este paso (37,0% a 83,0% para paso 3; después de la escisión del grupo protector: 36,7% a 82,2% a través  
25 de 2 etapas para paso 3 + 4). La síntesis descrita en la técnica anterior (Esquema 2) proporciona a través de la secuencia analógica (V)→(VII)→(I) un rendimiento significativamente menor, de 2,9% a 28,9% en dos etapas.

- También es ventajosa la robustez del procedimiento de acuerdo con la invención, de modo que, como se describió anteriormente, la secuencia se puede llevar a cabo como un proceso de un solo recipiente  
30 (variantes de procedimiento B y C), de tal manera, que las etapas intermedias no necesitan ser aisladas y que tampoco es necesaria la purificación cromatográfica de las etapas intermedias sino que estas se someten directamente en el mismo recipiente de reacción y / o medio de reacción en una etapa posterior. Tal proceso de un solo recipiente es particularmente ventajoso para la síntesis a gran escala ya que se pueden evitar los pasos adicionales de regeneración y se logra un rendimiento alto para el proceso.

La preparación de los compuestos de partida de la fórmula (II) descritos en el esquema de síntesis 3 puede efectuarse de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis 4, a partir de compuestos de partida disponibles comercialmente o conocidos por el técnico:

Esquema 4: Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (II).



[e) THF; f) aq. NaOH,  $\Delta$ ; g) 1.  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  / piridina, 2. aq. HCl,  $\Delta$ ; h) catalizador quiral Ru(II), HCOOH /  $\text{Et}_3\text{N}$ .]

Las sustancias de partida de la fórmula (II) se describen en los documentos WO 2010/105770 (ver allí: Esquemas 4 y 5; ejemplos 1A, 2A, 3A, 4A y 158A) y WO 2011/104322 (ver allí: Esquema 1; ejemplos 1A, 2A, 3A, 4A y 5A). Estos compuestos de la fórmula (II) se obtienen haciendo reaccionar 4-clorobenzohidracida (XV) con acetato de etilo-2-isocianato (XVI) a glicinato de etilo-N-({2-[(4-clorofenil)carbonil]hidrazinilo}carbonil) (XVI). Esto se convierte entonces mediante una reacción de ciclación inducida por base en ácido acético [3-(4-clorofenil)-5-oxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-ilo] (XVIII). A continuación, se obtiene 5-(4-clorofenil)-4-(3,3,3-trifluor-2-oxopropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (IX) por reacción con anhídrido trifluoroacético y posterior tratamiento con ácido clorhídrico. La cetona (IX) se convierte luego por una hidrogenación de transferencia asimétrica mediante un catalizador enantioselectivo de rutenio (II) en el alcohol quiral (II).

Con la nueva síntesis de la invención se ha logrado preparar de manera muy eficiente el compuesto diana (I). El procedimiento ofrece ventajas significativas sobre la técnica anterior en términos de escalabilidad e implementación técnica. El rendimiento total es significativamente más alto en comparación con los datos publicados, además, generalmente se logra una pureza muy alta del ingrediente activo. Una forma de realización del nuevo procedimiento permite la producción reproducible y económica de la forma cristalina definida no descrita en la técnica anterior. Con el procedimiento según la invención aquí presentado, se pudieron producir con éxito varios kg de material para ensayos clínicos.

En el contexto de la presente invención se prefieren como sales aquellas sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención (por ejemplo, cf. S. M. Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm.*

Sci. 1977, 66, 1-19). Sin embargo, se incluyen también las sales que en sí mismas no son adecuadas para aplicar farmacéuticamente pero que pueden utilizarse por ejemplo para el aislamiento o la purificación de los compuestos de la invención.

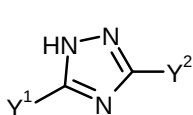
- Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención comprenden sales de adición de ácidos de ácidos minerales, de ácidos carboxílicos y de ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.
- Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención también comprenden sales de bases habituales, tales como por ejemplo y preferentemente sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoníaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de carbono, como por ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y colina.

Los solvatos para los fines de la invención son aquellas formas de los compuestos de la invención que en estado sólido o líquido a través de la coordinación con moléculas de disolvente forman un complejo. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua.

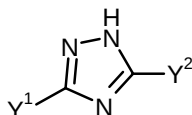
- Los compuestos de la fórmula (I-A), (XII-A), (XIV-A) así como (I-B), (XII-B), (XIV-B) son cada uno un subconjunto de los compuestos de la fórmula (I), (XII) y (XIV) y cada uno representa los enantiómeros o diastereómeros respecto el centro quiral del grupo alcohol en la posición 5 del anillo de 1,2,4-triazol, o de su forma protegida. Los compuestos de la fórmula (I-A), (XII-A) y (XIV-A) en este caso se asignan a una configuración (S) del estereocentro, y los compuestos de la fórmula (I-B), (XII-B) y (XIV-A) se asignan cada uno a una configuración (R) del estereocentro.

Si los compuestos de la invención pueden aparecer en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

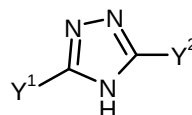
Las siguientes tres formas de representaciones tautoméricas (a), (b) y (c) de un derivado de triazol son equivalentes entre sí y en todos los casos descriptivos de un derivado disustituido de 1,4-triazol.



(a)



(b)



(c)

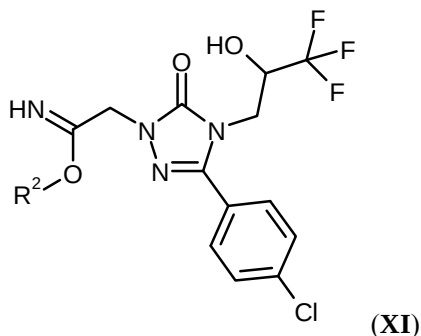
-10-

Esto se aplica particularmente a los siguientes elementos estructurales: 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-5-ilo, 4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo y 4*H*-1,2,4-triazol-5-ilo. Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son diferentes sustituyentes.

Objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general (I), o de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, caracterizado porque comprende los pasos [C] y

5 [D], en donde

[C] es un compuesto de fórmula general (XI),

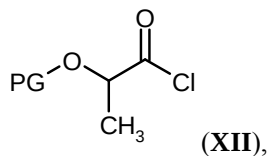


en donde

R<sup>2</sup> es (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo, preferentemente es metilo,

10 sucesivamente en un primer paso

[C-1] se hace reaccionar en presencia de una base cloruro de ácido de la fórmula general (XII)

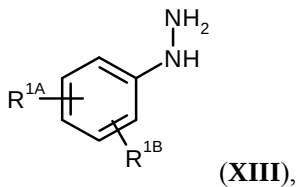


en donde

PG es un grupo protector, preferentemente es acetilo,

15 y el producto intermedio resultante a continuación se hace reaccionar en un paso subsiguiente

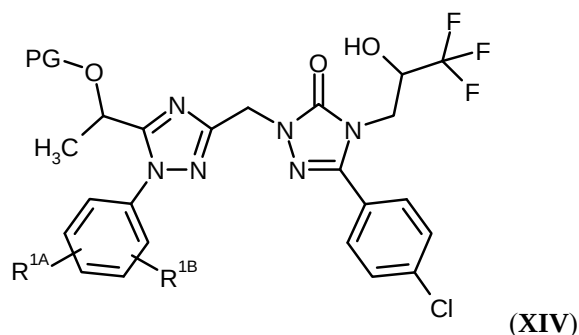
[C-2] en presencia de una base con un compuesto de fenilhidrazina de la fórmula general (XIII)



en donde R<sup>1A</sup> y R<sup>1B</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, monofluometilo, difluometilo, trifluometilo, etilo, metoxi, difluormetoxi y trifluormetoxi,

20

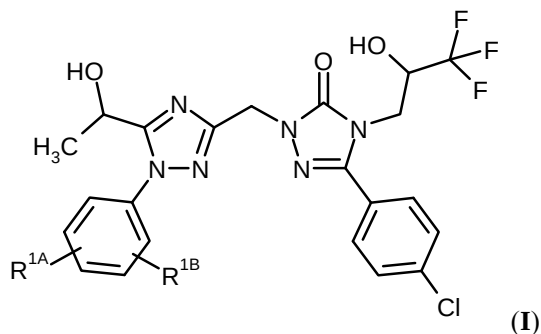
a un compuesto 1,2,4-triazolilo de la fórmula general (XIV)



en donde PG, R<sup>1A</sup> y R<sup>1B</sup> son como se ha definido anteriormente,

y que en un paso posterior

- 5 [D] se hace reaccionar por escisión del grupo protector PG a un compuesto de la fórmula general (I)



en donde R<sup>1A</sup> y R<sup>1B</sup> son como se ha definido anteriormente.

- Al contrario de la técnica anterior (documento WO 2016/071212) la preparación de (I) (por (XI) + (XII) + (XIII) → (XIV) → (I), véase Esquema 3: pasos 3 + 4: 36,7% a 82,2% mediante 2 etapas)  
 10 transcurre con un rendimiento significativamente mayor que para una secuencia análoga en la técnica anterior (véase Esquema 2: (V) → (VII) → (I), 2,9% a 28,9% mediante 2 etapas).

En una realización ventajosa del procedimiento según la invención se lleva a cabo como una reacción en un solo recipiente en una forma de conducción multipaso, adaptada al mecanismo químico.

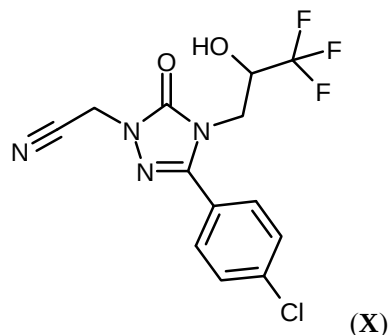
- Aquí, el proceso se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado y el producto intermedio resultante del paso [C-1] se hace reaccionar en el paso subsiguiente [C-2] sin aislamiento, es decir, en solución.  
 15

En una forma de realización ventajosa adicional, el compuesto 1,2,4-triazolilo de la fórmula general (XIV) resultante del paso [C-2] se hace reaccionar sin aislamiento, es decir, en solución, en el paso subsiguiente [D] a un compuesto de la fórmula general (I).

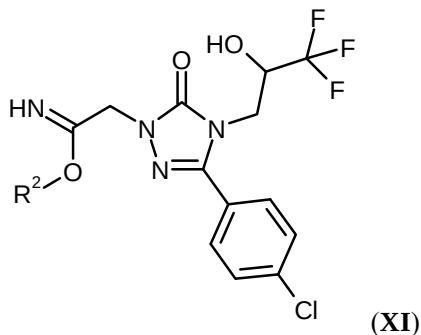
- En una forma de realización el procedimiento de la invención comprende, antes del paso [C], un paso [B] adicional, en donde  
 20

-12-

[B] es un compuesto de fórmula general (X)



que se hace reaccionar con un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilato básico, preferiblemente metanolato de sodio, a un compuesto de iminoéster de la fórmula general (XI),



5

en donde

R<sup>2</sup> es (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo, preferentemente es metilo.

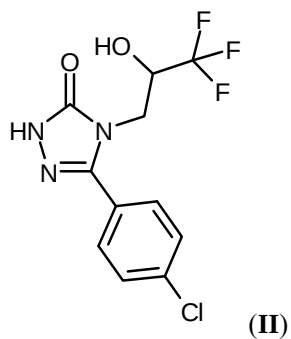
En una realización ventajosa del procedimiento según la invención se lleva a cabo como una reacción en un solo recipiente en una forma de conducción multipaso, adaptada al mecanismo químico.

- 10 Aquí, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado y el compuesto de iminoéster de la fórmula general (XI) resultante del paso [B], se hace reaccionar en el paso subsiguiente [C] sin aislamiento, es decir, en solución.

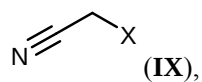
En una forma de realización el procedimiento según la invención comprende un paso [B] antes del paso [C] y antes del paso [B] un paso [A] adicional, en donde

- 15 [A] es un compuesto de fórmula general (II)

-13-

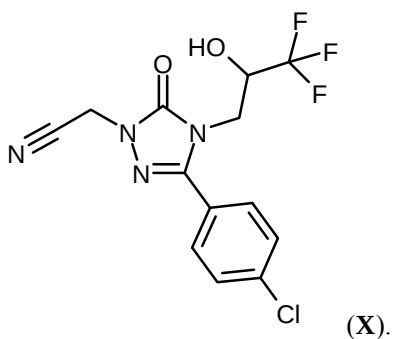


que se hace reaccionar con un compuesto de nitrilo **(IX)**,



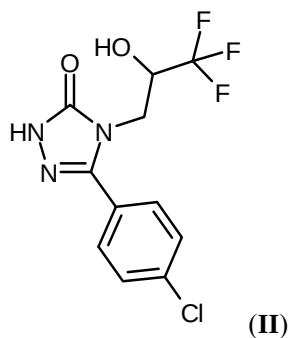
en donde X es un grupo saliente, preferiblemente es cloruro o bromuro,

5 a un compuesto de la fórmula general **(X)**



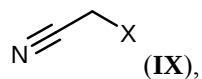
En una forma de realización adicional del procedimiento, éste comprende los pasos [A], [B], [C] y [D], en donde

[A] es un compuesto de fórmula general **(II)**



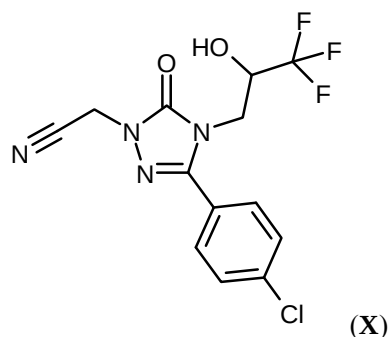
10

que se hace reaccionar con un compuesto de nitrilo **(IX)**,



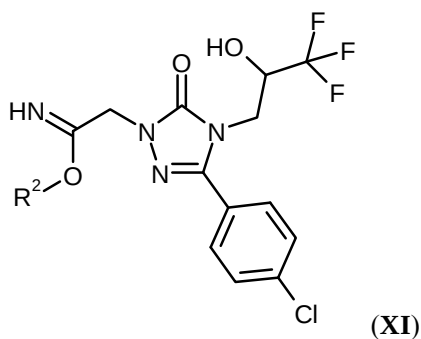
**-14-**

en donde X es un grupo saliente, preferiblemente es cloruro o bromuro,  
a un compuesto de la fórmula general (X)



y en un paso subsiguiente

- 5 [B] se hace reaccionar con (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilato básico, preferiblemente metanolato de sodio, a un compuesto de iminoéster de la fórmula general (XI),



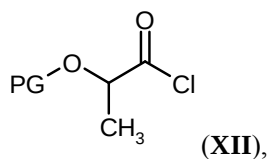
en donde

R<sup>2</sup> es (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo, preferentemente es metilo,

- 10 y en un paso subsiguiente

[C] se hace reaccionar sucesivamente en un primer paso

[C-1] en presencia de una base cloruro de ácido de la fórmula general (XII)



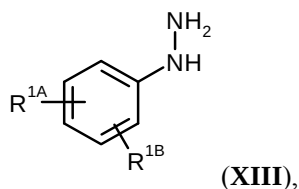
en donde

- 15 PG es un grupo protector, preferentemente es acetilo,

y el producto intermedio resultante se hace reaccionar en un paso subsiguiente

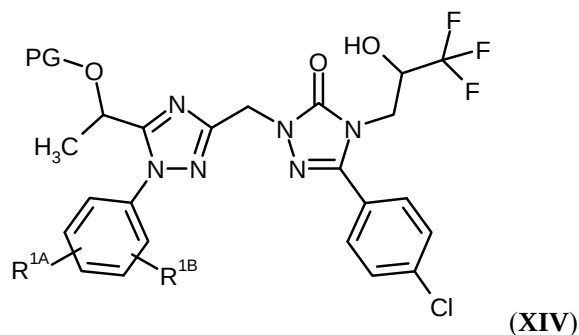
[C-2] en presencia de una base con un compuesto de fenilhidrazina de la fórmula general (XIII)

-15-



en donde  $R^{1A}$  y  $R^{1B}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, monofluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, etilo, metoxi, difluormetoxi y trifluormetoxi,

- 5 a un compuesto de 1,2,4-triazolilo de la fórmula general (XIV)

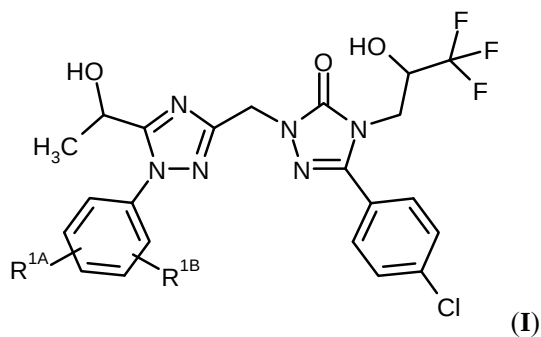


en donde  $R^{1A}$  y  $R^{1B}$  son como se ha definido anteriormente, y

PG es un grupo protector, preferentemente es acetilo,

y se hace reaccionar en un paso subsiguiente

- 10 [D] por escisión del grupo protector PG a un compuesto de la fórmula general (I)



en donde  $R^{1A}$  y  $R^{1B}$  son como se ha definido anteriormente.

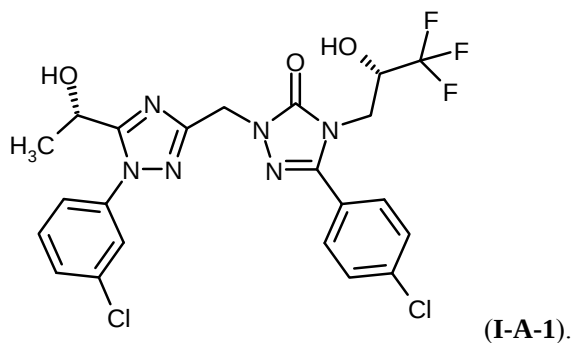
Se prefiere un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), caracterizado porque  $R^{1A}$  y  $R^{1B}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y cloro, en donde

- 15 al menos uno de los sustituyentes es diferente de hidrógeno.

Se prefiere especialmente un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), caracterizado porque  $R^{1A}$  es hidrógeno y  $R^{1B}$  es cloro en posición de 2 o en posición de 3.

Se prefiere muy especialmente un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), caracterizado porque  $R^{1A}$  es hidrógeno y  $R^{1B}$  es cloro en posición de 3.

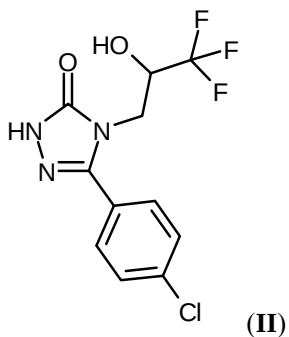
Se prefiere muy especialmente un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I-A-1)



5

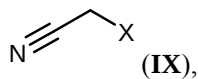
Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general (X), o de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, caracterizado porque esto comprende un paso [A], en donde

[A] es un compuesto de fórmula general (II)



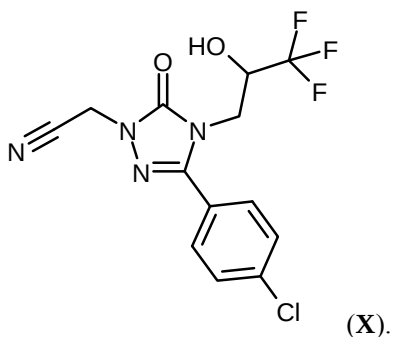
10

que se hace reaccionar con un compuesto de nitrilo (IX),



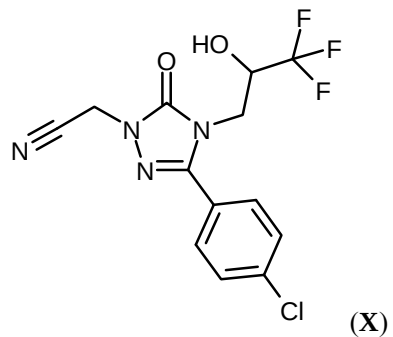
en donde X es un grupo saliente, preferiblemente es cloruro o bromuro, a un compuesto de la fórmula general (X)

-17-

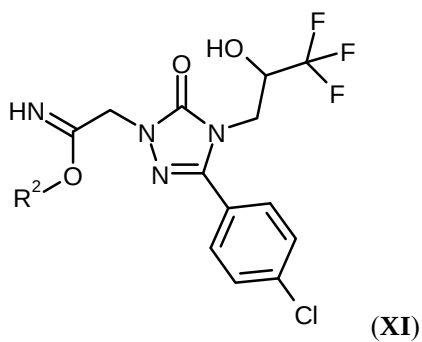


Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general (XI), o de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, caracterizado porque esto comprende un paso [B], en donde

- 5 [B] es un compuesto de fórmula general (X)



que se hace reaccionar con un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilato básico, preferiblemente metanolato de sodio, a un compuesto de iminoéster de la fórmula general (XI),

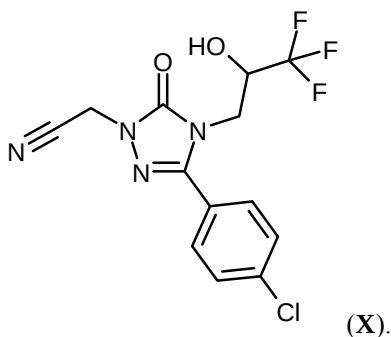


- 10 en donde

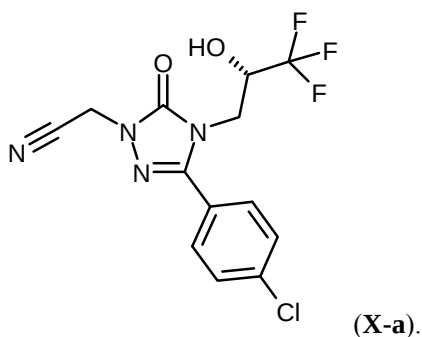
R<sup>2</sup> es (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo, preferentemente es metilo.

Un objeto adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula general (X)

-18-

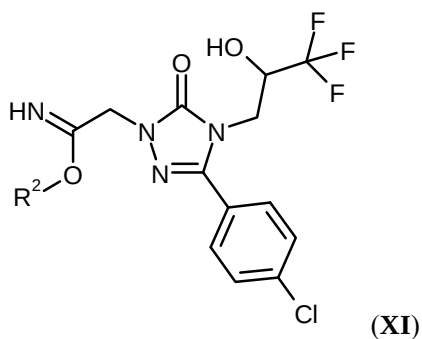


En una forma de realización preferida de la presente invención es el compuesto {3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo} acetonitrilo (**X-a**)



- 5 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula general (X) para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I).

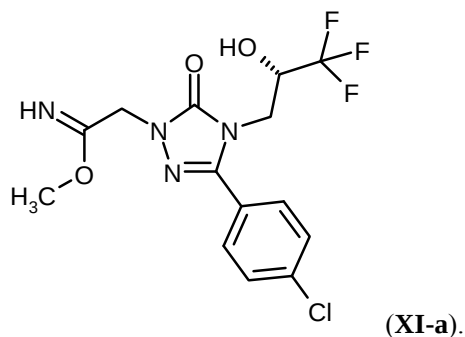
Un objeto adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula general (XI)



en donde

- 10  $R^2$  es (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo, preferentemente es metilo.

En una forma de realización preferida de la presente invención el compuesto metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo} etanimidato (**XI-a**)



Un objeto adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula general (XI) para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I).

Un objeto adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula general (XIV) para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I).

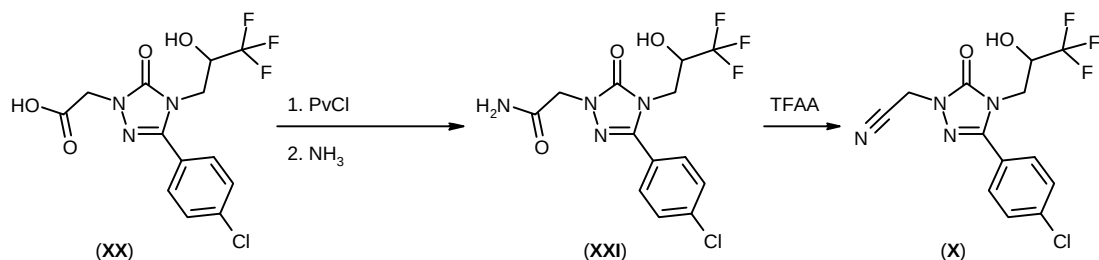
Paso 1: Las bases adecuadas para la etapa de procedimiento [A]: (II) + (IX) → (X) son las bases inorgánicas u orgánicas usuales, tales como por ejemplo y preferentemente carbonatos alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, alcoholatos de metales alcalinos tales como terc-butilato de sodio o terc-butilato de potasio, o aminas orgánicas tales como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y trietilamina. Como disolventes adecuados se pueden usar los disolventes inertes tales como acetonitrilo, metil-isobutil-cetona, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido o sulfolano. Se utiliza preferiblemente carbonato de potasio en metil-isobutil-cetona o acetonitrilo.

Si es necesario, estas etapas de proceso se pueden llevar a cabo ventajosamente con la adición de catalizadores de alquilación, tales como bromuro de litio, yoduro de sodio, bromuro de tetra-n-butilamonio o cloruro de benciltrietilamonio. Además, puede resultar ventajoso agregar lentamente en forma dosificada por un período más prolongado el agente de alquilación cloroacetonitrilo o bromoacetonitrilo. Las reacciones se llevan a cabo en general en un intervalo de temperatura de +40°C a +120°C, preferiblemente a +60°C a +80°C.

La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 0.5 a 5 bar); por lo general se trabaja a presión atmosférica.

Los compuestos de la fórmula (X) se pueden preparar alternativamente también a partir los compuestos de la fórmula (XX) conocidos por la bibliografía (ver Esquema 5):

Esquema 5:



[PvCl = cloruro de ácido pivalínico, TFAA = anhídrido trifluoroacético].

La reacción de acoplamiento (**XX**) → (**XXI**) [formación de amida] puede hacerse ya sea directamente a través de un agente de condensación o de un agente de activación en presencia de una base o a través de la etapa intermedia de un cloruro de ácido carboxílico, de un éster de ácido carboxílico o de una imidazolidina de ácido carboxílico disponible a partir de (**XX**).

Como tales agentes de condensación o agentes de activación son adecuados por ejemplo carbodiimidas tales como carbodiimidas *N,N'*-dietil, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diciclohexil (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tal como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), cloroformiato isopropílico o cloroformiato de isobutilo, compuestos de 1,2-oxazolio tal como 2-etilo-5-fenilo-1,2-oxazolio-3-sulfato o 2-*terc*-butil-5-metilisoxazolio-perclorato, compuestos de acilamino tal como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina,  $\alpha$ -cloraminas tal como 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina, derivados de 1,3,5-triazina tal como 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-ilo)-4-cloruro de metilo morfolinio, compuestos de fósforo tal como anhídrido *n*-propanofosfónico (T3P, PPACA), éster dietílico de ácido cianofosfónico, difenilfosforilazida (DPPA), bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-cloruro de fosforilo, benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio-hexafluorofosfato o benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio-hexafluorofosfato (PyBOP), o compuestos de uronio tal como *O*-(benzotriazol-1-ilo)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio-tetrafluoroborato (TBTU), *O*-(benzotriazol-1-ilo)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio-hexafluorofosfato (HBTU), *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio-tetrafluoroborato (TCTU), *O*-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio-hexafluorofosfato (HATU) o 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio-tetrafluoroborato (TPTU), opcionalmente en combinación con otras sustancias auxiliares, tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), y como bases carbonatos alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de potasio, o bases de amina terciaria tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina (NMM), *N*-metil piperidina (NMP), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). Generalmente los cloruros de ácido se preparan por reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un disolvente inerte tal como diclorometano o *N,N*-dimetilformamida. También es posible usar mezclas de los disolventes enumerados.

La reacción a nitrilo (**XXI**)  $\rightarrow$  (**X**) se puede llevar a cabo en presencia de un agente deshidratante. Los agentes deshidratantes típicos incluyen por ejemplo anhídrido trifluoroacético (TFAA), pentóxido de fósforo ( $\text{P}_4\text{O}_{10}$ ), cloruro de fosforilo ( $\text{POCl}_3$ ), pentacloruro de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ),  $\text{CCl}_4\text{-PPh}_3$  (reactivo de

Appel), hexametilfosforamida (HMPA); metilo-N-(sulfonilo de trietilamonium)carbamato (reactivo de Burgess), (clormetilenio)cloruro de dimetiliminio (reactivo de Vilsmeier), cloruro de oxalilo/DMSO y cloruro de tionilo (SOCl<sub>2</sub>).

Los disolventes típicos para las dos etapas del procedimiento (XX) → (XXI) y (XXI) → (X) son por ejemplo, éter tal como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetileter o dietilenglicoldimetil-éter hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, halocarbonos tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N'*-dimetilpropilenourea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP) o piridina. También es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados.

Generalmente y preferiblemente, se hace reaccionar el ácido carboxílico (XX) en un primer paso con cloruro de pivaloilo en presencia de piridina, obteniéndose un intermedio que en un paso subsiguiente se hace reaccionar con amoníaco. El intermedio formado generalmente no se aísla y la reacción se lleva a cabo en las dos etapas como una reacción en un solo recipiente. Las bases adecuadas para el primer paso son preferentemente piridina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). La reacción de carboxamida (XX) para dar nitrilo (X) generalmente se lleva a cabo a través de la reacción con anhídrido trifluoroacético. Ambas reacciones se llevan a cabo en un disolvente orgánico inerte, preferiblemente tetrahidrofurano.

Los compuestos de la fórmula (XX) son conocidos por la literatura (véase el documento WO 2010/105770, Esquema 2, ejemplo 8A y 9A; y el documento WO 2011/104322, Esquema 11).

Paso 2: Las bases que se pueden utilizar para la preparación del éster de imino (XI) en el paso [B] son (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoholatos básicos como por ejemplo metanolato de sodio, etanolato de sodio, propilato de sodio, isopropilato de sodio, terc-butoxido sódico o terc-butoxido potásico. Los alcoholes adecuados son alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, 2-butanol y terc-butanol. Se utiliza preferentemente metanolato de sodio en metanol.

Las reacciones se llevan a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20 a +80 °C, preferiblemente de +40 a +60 °C. El éster de imino (XI) no necesita ser aislado como intermedio, sino que puede ser utilizado directamente en la etapa siguiente por redestilación de metanol a tolueno o tetrahidrofurano.

Paso 3: La reacción de ciclación de múltiples componentes en el paso [C] se lleva a cabo en un proceso de dos pasos. En primer lugar en el paso [C-1] se lleva a reacción el éster de imino (XI) en presencia de una base con el cloruro de ácido (XII) y el intermedio resultante luego se hace reaccionar en el paso [C-2] en presencia de una base con el compuesto de fenilhidrazina (XIII). Por lo general, el intermedio formado no se aísla y el proceso de dos etapas es llevado a cabo como reacción en un solo recipiente.

Ventajosamente aquí se emplea el cloruro de ácido (XII) en el paso [C-1] en una cantidad de 1.1 a 1.5 mol, preferiblemente en una cantidad de 1.2 mol, referido a 1 mol del compuesto de la fórmula (XI). La

base en el paso [C-1] habitualmente se emplea en una cantidad de 1 a 2.5 mol, preferiblemente en una cantidad de 1.05 a 2.0 mol, de manera especialmente preferida en una cantidad de 1.05 a 1.5 mol, referido a 1 mol del compuesto de la fórmula (XII).

- La hidrazina (XIII) en el paso [C-2] también se puede utilizar en forma de sal, por ejemplo como clorhidrato o sal de ácido p-toluenosulfónico (tosilato). Bajo las condiciones de reacción básicas, la forma de sal se convierte entonces en la hidrazina libre. En este caso se puede ajustar en consecuencia la cantidad de base. En una forma de realización ventajosa adicional, la neutralización de la sal de hidrazina se lleva a cabo antes de la adición en un recipiente de reacción separado y la solución resultante entonces, eventualmente luego de la filtración de la sal resultante, se añade como solución a la mezcla de reacción.
- 10 La base en el paso [C-2] habitualmente se emplea en una cantidad de 1.05 a 1.5 mol, preferiblemente en una cantidad de 1.2 a 1.5 mol, referido a 1 mol del compuesto de la fórmula (XIII).

Las bases adecuadas para los dos pasos son habitualmente bases de amina terciaria tales como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina, triisopropilamina, N-metilimidazol, N-metilmorfolina, piridina así como 4-(dimetilamino)piridina. Preferiblemente es trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

- 15 De manera especialmente preferida es diisopropiletilamina.

Los disolventes adecuados son disolventes orgánicos inertes, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, metilo-terc-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, piridina, acetato de etilo, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida o mezclas de estos disolventes.

Preferiblemente se utilizan tetrahidrofurano (THF) o mezclas de tetrahidrofurano y tolueno.

- 20 La reacción con el cloruro de ácido (XII) en el paso [C-1] así como con la hidrazina (XIII) en el paso [C-2] tiene lugar en un intervalo de temperatura de -20 °C a +30 °C, preferiblemente de 0 °C a +10 °C. Para la formación de triazol mediante la escisión de agua (ciclación) en paso [C-2], la mezcla de reacción se lleva posteriormente a una temperatura de +20 °C a +150 °C. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de +70 °C a +80 °C.

- 25 Paso 4: La introducción y la separación del grupo protector PG en el paso [D] se lleva a cabo según métodos usuales de la literatura [véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999]. Así, el grupo acetilo se elimina preferiblemente con la ayuda de una base tal como una solución de hidróxido de sodio acuosa.

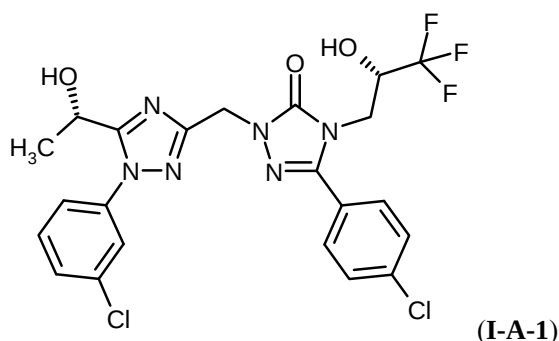
- Si en el paso [D] la separación del grupo protector se lleva a cabo con la solución de hidróxido de sodio acuosa, la elaboración se lleva a cabo por ejemplo por extracción con un disolvente adecuado, seguido de múltiples lavados y secados. Preferentemente se extrae con metilo-terc-butil éter (MtBE).
- 30

Los compuestos de las fórmulas (II), (IX), (XII), (XIII) y (XX) están disponibles comercialmente o se describen como tal en la bibliografía, o se pueden preparar de manera evidente para el técnico en analogía

con los métodos publicados en la literatura. Numerosas reglamentaciones detalladas y bibliografías para la preparación de los materiales de partida están también en la sección experimental.

Puesto que el compuesto de la fórmula **(I-A-1)** se desarrolla en forma de un comprimido, hay una gran necesidad de que el compuesto aislado de fórmula **(I-A-1)** se aísle de forma reproducible, en una forma cristalina definida, de modo que se puede asegurar una biodisponibilidad reproducible.

Se encontró sorprendentemente que se puede cristalizar el compuesto (5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-clorofenil)-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona de la fórmula **(I-A-1)**



de una mezcla de metilo-terc-butil éter/diisopropiléter o de una mezcla de metilo-terc-butil éter/n-heptano, formándose le modificación I cristalina en forma reproducible (paso 5).

Paso 5: Una solución del compuesto de fórmula **(I-A-1)** en un exceso de 5 a 10 veces de metilo-terc-butil éter (MtBE) en este caso se agita de 20 °C a 80 °C, preferiblemente de 50 °C a 60 °C y de manera especialmente preferida a reflujo del metilo-terc-butil éter (aprox. 54 °C) y se mezcla a esta temperatura con diisopropiléter. Con la continua adición de éter de diisopropilo se separa por destilación el MtBE. Aquí el compuesto de la fórmula **(I-A-1)** se cristaliza. Se enfría a una temperatura de 0 a 30 °C, preferiblemente 10 °C a 20 °C, se aíslan los cristales y se secan a vacío entre 40 °C a 60 °C, preferiblemente entre 40 °C a 50 °C.

Como alternativa también se puede utilizar una mezcla de metilo-terc-butil éter/n-heptano. Aquí, se agita una solución del compuesto de la fórmula **(I-A-1)** en un exceso de 5 a 10 veces de metilo-terc-butil éter (MtBE) de 20 °C a 80 °C, preferiblemente de 50 °C a 60 °C y de manera especialmente preferida a reflujo del metilo-terc-butil éter (aprox. 54 °C) y se mezcla a esta temperatura con un volumen de 1,5 a 2,5 veces de n-heptano, para cristalizar el compuesto de la fórmula **(I-A-1)**. Se enfría a una temperatura de 0 °C a 30 °C, preferiblemente 10 °C a 20 °C, se aíslan los cristales y se secan a vacío entre 40 °C a 80 °C, preferiblemente entre 40 °C a 50 °C.

Por razones técnicas GMP puede ser útil someter la solución de producto en MtBE antes de calentar a una filtración de partículas.

La elaboración generalmente se lleva a cabo por filtración, múltiple lavado con diisopropiléter o n-heptano y posterior secado.

La pureza química lograda de > 99 % y el contenido de aproximadamente 100 % cumplen con los criterios para los productos comerciales según la directriz ICH. La pureza óptica es >> 99 % e.e.

- 5 El proceso de cristalización es muy robusto y proporciona de forma reproducible la forma cristalina deseada. El compuesto de la fórmula **(I)** normalmente se microniza y se formula en farmacia para dar tabletas. Se muestra que la forma cristalina tiene muy buenas propiedades de estabilidad (incluso en alta humedad) y se pueden almacenar durante varios meses sin pérdida de estabilidad.

- 10 Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto (5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-clorofenil)-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona de la fórmula **(I-A-1)** en forma cristalina de la modificación I.

Un objeto de la presente invención es el compuesto de la fórmula **(I-A-1)** en forma cristalina de la modificación I, caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra máximos de pico del ángulo 2 Theta a 7.0, 8.9, 16.8, 17.7, 17.9, 18.1, 21.6, 21.8, 22.4 y 24.6.

- 15 Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula **(I-A-1)** en forma cristalina de la modificación I, caracterizado porque el compuesto de la fórmula **(I-A-1)** presente en una o más modificaciones o como un solvato se agita en una mezcla de metilo-terc-butil éter/diisopropiléter o en una mezcla de metilo-terc-butil éter/n-heptano a una temperatura de 20°C a 80°C, luego se filtra, se lava y se seca a vacío.
- 20 El disolvente preferido para el procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula **(I-A-1)** en forma cristalina de la modificación I es una mezcla de metilo-terc-butil éter/diisopropiléter o una mezcla de metilo-terc-butil éter/n-heptano.

- Un intervalo de temperatura preferido para el procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula **(I-A-1)** en forma cristalina de la modificación I es a temperatura de reflujo del metilo-terc-butil éter (aprox. a 54 °C).
- 25

Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula **(I-A-1)** en forma cristalina de la modificación I como se describe anteriormente para el tratamiento de enfermedades.

- Un objeto adicional de la presente invención es un fármaco que comprende un compuesto de fórmula **(I-A-1)** en forma cristalina de la modificación I como se describe anteriormente y no hay fracciones mayores de otra forma del compuesto de la fórmula **(I-A-1)** que la forma cristalina de la modificación I como se describe anteriormente. Un objeto adicional de la presente invención es un fármaco que comprende un compuesto de fórmula **(I-A-1)** en forma cristalina de la modificación I como se describe anteriormente en más de 90 por ciento en peso referido a la cantidad total del compuesto de la fórmula **(I-A-1)** contenido.
- 30

Un objeto adicional de la presente invención es el uso del compuesto de la fórmula **(I-A-1)** en forma cristalina de la modificación I como se describe anteriormente para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales.

5 Un objeto adicional de la presente invención es el procedimiento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula **(I-A-1)** en forma cristalina de la modificación I como se describe anteriormente.

Los compuestos de acuerdo a la invención de la fórmula **(I-A-1)** actúan como potentes antagonistas receptores V1a/V2 duales y muestran un valioso espectro de acción farmacológico no previsible. Por tanto, son adecuados para uso como un fármaco para el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades en  
10 humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo de la invención son útiles solos o en combinación con uno o con varios otros ingredientes activos para la prevención y / o el tratamiento de diversas enfermedades, tales como trastornos del sistema cardiovascular (trastornos cardiovasculares), para la protección cardíaca después de daños al corazón así como de enfermedades metabólicas y renales.

15 Los compuestos de acuerdo de la invención son útiles solos o en combinación con uno o con varios otros ingredientes activos para la prevención y / o el tratamiento de diversas enfermedades, tales como trastornos del sistema cardiovascular (trastornos cardiovasculares), así como de enfermedades renales.

Los compuestos de acuerdo de la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para la prevención y / o tratamiento de varias enfermedades y condiciones relacionadas con la enfermedad  
20 en humanos y animales.

Las indicaciones de posibles objetivos son a modo de ejemplo y se enumeran preferentemente en el documento WO 2016/071212, páginas 16 a 19.

Los ingredientes activos de combinación y formas de dosificación adecuados son a modo de ejemplo y se enumeran preferentemente en el documento WO 2016/071212, páginas 19 a 27.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

Los porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y los datos de concentración de soluciones líquido / líquido están cada uno basados en el volumen.

5

## **A. Ejemplos**

### **Abreviaciones:**

|              |                                                                          |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------|
| aq.          | acuoso, solución acuosa                                                  |
| c            | concentración                                                            |
| cat.         | catalítico                                                               |
| CDI          | <i>N,N'</i> -carbonildiimidazol                                          |
| DCI          | ionización química directa (en MS)                                       |
| dest.        | destilado                                                                |
| DIEA         | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina                                         |
| DMAP         | 4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina                                      |
| DMF          | dimetilformamida                                                         |
| DMSO         | dimetilsulfóxido                                                         |
| de la teoría | de la teoría (en rendimiento)                                            |
| ee           | exceso enantiomérico                                                     |
| ent          | enantioméricamente puro, enantiómero                                     |
| eq.          | equivalente                                                              |
| ESI          | ionización por electropulverización (en MS)                              |
| Et           | etilo                                                                    |
| GC-MS        | espectrometría de masas acoplada por cromatografía de gases              |
| h            | hora(s)                                                                  |
| HPLC         | cromatografía de alta presión, cromatografía líquida de alto rendimiento |
| konz.        | concentrado                                                              |

|                |                                                            |
|----------------|------------------------------------------------------------|
| LC-MS          | espectrometría de masas acoplada por cromatografía líquida |
| Me             | metilo                                                     |
| min            | minuto(s)                                                  |
| MS             | espectrometría de masas                                    |
| MtBE           | metilo- <i>terc</i> -butil éter                            |
| NMR            | espectrometría de resonancia magnética nuclear             |
| Ph             | fenilo                                                     |
| quant.         | cuantitativamente (en rendimiento)                         |
| rac            | racémico, racemato                                         |
| RT             | temperatura ambiente                                       |
| R <sub>t</sub> | tiempo de retención (en HPLC)                              |
| THF            | tetrahidrofurano                                           |
| UV             | espectrometría ultravioleta                                |
| v/v            | relación volumen a volumen (de una solución)               |

**Métodos LC/MS y HPLC:****Método 1 (LC/MS): MCW-SQ-HSST3**

Instrumento: aguas Acquity SQD UPLC System; columna: aguas Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ, 50 mm x  
5 1 mm; eluyente A: 1 L agua + 0.25 mL 99% ácido fórmico, eluyente B: 1 L acetonitrilo + 0.25 mL 99%  
ácido fórmico; gradiente: 0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A; horno: 50°C; tasa de flujo:  
0.40 mL/min; detección UV: 208-400 nm.

**Método 2 (LC/MS): MCW-FT-MS-M1**

Instrumento: Thermo Scientific FT-MS; instrumento UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000;  
10 columna: aguas, HSST3, 2.1 x 75 mm, C18 1.8 µm; eluyente A: 1 l agua + 0.01% ácido fórmico; eluyente  
B: 1 l acetonitrilo + 0.01% ácido fórmico; gradiente: 0.0 min 10% B → 2.5 min 95% B → 3.5 min 95%  
B; horno: 50°C; flujo: 0.90 ml/min; detección UV: 210 nm/ ruta de integración óptima 210-300 nm

**Mayor información:**

Los porcentajes en las siguientes descripciones de ensayos y de ejemplos son, a menos que se indique lo  
15 contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de  
dilución y los datos de concentración de soluciones líquido / líquido están cada uno basados en el volumen.

En las purificaciones de compuestos de la invención por HPLC preparativa de acuerdo con los métodos descritos anteriormente, en los que los eluyentes contienen aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco, los compuestos de acuerdo con la invención pueden aparecer en forma de sal, por ejemplo como trifluoroacetato, sal de formiato o sal de amonio, a condición de que los compuestos de acuerdo a la invención contengan funcionalidades suficientemente básicas o ácidas. Dicha sal puede convertirse mediante diversos métodos conocidos por el técnico a la correspondiente base o ácido libre.

Las especificaciones de pureza generalmente se refieren a integraciones de pico en el cromatograma LC/MS, pero además pueden haber sido determinados con la ayuda del espectro de  $^1\text{H-NMR}$ . Si no se especifica la pureza, por lo general se trata de una pureza del 100% de acuerdo con la integración automática de picos en el cromatograma LC/MS o la pureza no se ha identificado en forma explícita.

La indicación sobre los rendimientos en % de la teoría generalmente están corregidos en cuanto a la pureza, en tanto se indique una pureza de  $<100\%$ . Las partidas que contienen disolventes o están contaminados el rendimiento formalmente puede ser de  $>100\%$ ; en estos casos el rendimiento no fue corregido en cuanto a los disolventes o la pureza.

Las siguientes descripciones de muestras de acoplamiento de señales de  $^1\text{H-NMR}$  en parte se tomaron directamente de las propuestas de ACD SpecManagers (ACD/Labs Release 12.00, Product version 12.5) y no necesariamente han sido estrictamente analizadas. Algunas de las propuestas de SpecManagers se ajustaron manualmente. Las descripciones ajustadas o asignadas manualmente se basan generalmente en el aspecto óptico de las respectivas señales y no necesariamente se corresponden a una interpretación estricta y físicamente correcta. En general, la indicación del desplazamiento químico se refiere al centro de la señal respectiva. En multipletes amplios se indica un intervalo. Las señales ocultas por disolventes o por agua han sido asignadas tentativamente o no se indican. Las señales fuertemente ampliadas – por ejemplo causado por una rápida rotación de las partes moleculares o consecuencia de protones reemplazables – también han sido asignadas tentativamente (a menudo denominado multiplete amplio o singlete amplio) o no se indican.

Los datos de  $^1\text{H-NMR}$  de ejemplos seleccionados se enumeran en forma de listas de picos  $^1\text{H-NMR}$ . Para cada pico de señal, se indica primero el valor  $\delta$  en ppm y luego la intensidad de la señal entre paréntesis. Los pares de números valor  $\delta$  – intensidad de señal para los diferentes picos de señal se enumeran separados por punto y coma. La lista de picos para un ejemplo por lo tanto tiene la forma:  $\delta_1$  (intensidad<sub>1</sub>),  $\delta_2$  (intensidad<sub>2</sub>), ... ,  $\delta_i$  (intensidad<sub>i</sub>), ... ,  $\delta_n$  (intensidad<sub>n</sub>).

La intensidad de las señales agudas se correlaciona con la altura de las señales en un ejemplo impreso de un espectro de NMR en cm y muestra las proporciones verdaderas de las intensidades de señal. En el caso de las señales amplias, se pueden mostrar varios picos o la señal media y la intensidad relativa de los mismos en comparación con la señal más intensa en el espectro. Las listas de los picos de  $^1\text{H-NMR}$  son similares a las impresiones convencionales de  $^1\text{H-NMR}$  y por lo tanto usualmente contienen todos los

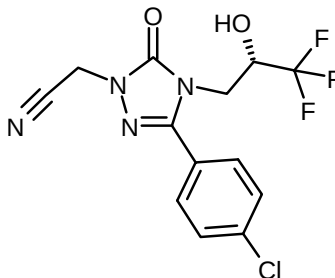
- picos listados en una interpretación convencional de NMR. Además, como en las impresiones convencionales de <sup>1</sup>H-NMR se muestran las señales de disolvente, señales de estereoisómeros de los compuestos diana que también son objeto la invención, y/o los picos de impurezas. Los picos de estereoisómeros de los compuestos diana y / o picos de impurezas por lo general tienen una media inferior a los picos de intensidad de los compuestos diana (por ejemplo con una pureza de >90%). Dichos estereoisómeros y/o impurezas pueden ser típicos del proceso particular de preparación. De esa forma los picos pueden ayudar a identificar la reproducción de nuestro proceso de preparación con referencia a "huellas de productos secundarios". Un experto que calcula los picos de los compuestos diana mediante los métodos conocidos (MestreC, ACD-Simulation, pero también con valores esperados evaluados en forma empírica), puede, si se requiere, aislar los picos de los compuestos diana, usando opcionalmente filtros de intensidad adicionales. Este aislamiento sería similar al Peak-Picking en la interpretación convencional de <sup>1</sup>H-NMR. Una descripción detallada de la representación de datos de NMR en forma de listas de picos, puede encontrarse en la publicación "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (cf. Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1. August 2014 o <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). En la rutina de selección de pico (Peak Picking Routine), descrita en Research Disclosure Database Number 605005, se puede ajustar el parámetro "altura mínima" ("MinimumHeight") entre 1% y 4%. Dependiendo de la estructura química y / o dependiendo de la concentración del compuesto a ser medido, puede ser conveniente ajustar el parámetro "MinimumHeight" a valores <1%.
- Los puntos de fusión y rangos de fusión, si se indican, no se corrigen.

- Para todos los reactantes o reactivos cuya preparación no se describe explícitamente a continuación, aplica que fueron adquiridos comercialmente de fuentes generalmente accesibles. Para todos los demás reactantes o reactivos cuya preparación tampoco se describe a continuación y que no estaban disponibles comercialmente o que se obtuvieron de fuentes que no están disponibles generalmente, se hace una referencia a la bibliografía en la que se describe su preparación.

## Ejemplos de realización

**Ejemplo 1**

{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo} acetonitrilo (**X-a**)



5

Se cargaron 100 g (0.325 mol) 5-(4-clorofenil)-4-((2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**II-A**) (síntesis descrita como Ejemplo 5A en el documento WO 2010/105770-A1) como solución en 1.0 l metil-isobutil-cetona con 135 g (0.975 mol) carbonato de sodio y la mezcla luego se calentó a 60 °C. A continuación añadió gota a gota uniformemente a esta temperatura 27 g (0.358 mol) cloroacetnitrilo disuelto en 270 ml metil-isobutil-cetona (**IX**) durante un período de 6 h. Se agitó durante 15 h a 60 °C y luego se enfrió a 20 °C, se agregaron 500 ml agua, se agitó y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se volvió a enjuagar con 500 ml agua, y luego se concentró a vacío a un volumen de aprox. 250 ml a una temperatura de camisa de 60 °C. A continuación se añadieron 250 ml n-heptano, mediante el cual el producto cristalizó. Para completar la cristalización se añadieron 500 ml n-heptano mientras se destiló aprox. 500 mL a vacío la mezcla de disolvente a una temperatura de camisa de 60 °C. Se enfrió a 20 °C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. El producto se filtró y se enjuagó con n-heptano (2 veces 150 ml). Se secó a 40 °C a vacío. Rendimiento: 81 g (72 % de la teoría) de un sólido.

15

MS (EIpos): m/z = 347.1 [M+H]<sup>+</sup>

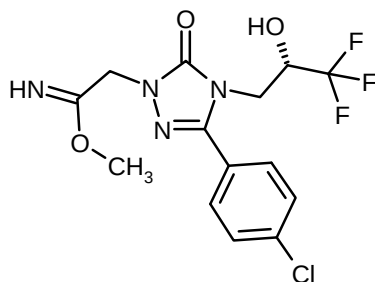
20

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.81 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.23-4.34 (m, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 6.91 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.78 (d, 2H).

**Ejemplo 2**

Metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI-a**)

-31-

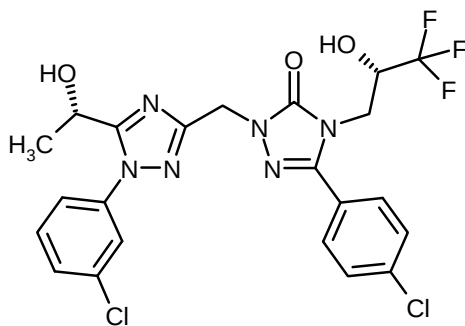


Se cargaron 200 g (576.9 mmol) {3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}acetonitrilo (**X-a**) como solución en 1,6 l metanol y se añadieron 5.2 g (28 mmol) metanolato de sodio (30% en metanol). Se agitó durante 2 horas a 50 °C y luego se concentró a una temperatura de camisa de 50 °C hasta un residuo oleoso. Se agregó 2 l MtBE y se concentró a un volumen de aprox. 0.8 l. La solución luego se añadió lentamente mientras se agitaba a 4 l n-hexano. El producto cristalizó como una papilla cristalina espesa. Se dejó enfriar a 20 °C y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. El producto se filtró y se enjuagó con n-hexano (2 veces 0.25 l). Se secó a 40 °C a vacío. Rendimiento: 175 g (80 % de la teoría) de un sólido.

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.67 (s, 3 H), 3.81 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 6.93 (br. s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.01 (s, 1H).

### Ejemplo 3

(5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-clorofenil)-5-[(1S)-1-hidroxietyl]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-A-1**))



15

#### Variante del procedimiento B:

Se disolvió metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI-a**) (164 g, 433 mmol) en una mezcla de THF (1.0 l) y tolueno (0.5 l). La mezcla se cargó a 20 °C con N-etildiisopropilamina (97.8 g, 757 mmol) y luego se agitó durante 15 min a 20 °C. A continuación se añadieron a 0 °C (S)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) (78.2 g, 519 mmol) y se agitó durante 1 h a 0 °C. A continuación se añadió a 0 °C una solución de 4-clorhidrato clorofenilhidrazina (**XIII-1**) (85.2 g, 476 mmol) y N-etildiisopropilamina (67.11 g, 519 mmol) en THF (0.5 l), separándose por filtración el clorhidrato de N-etildiisopropilamina precipitado previo a la

20

dosificación, luego se agitó durante 1 h a 20 °C y por otras 2 h a temperatura de reflujo (aprox. 75 °C). Se enfrió a 20°C y se añadió 0.75 l agua a la mezcla. Después de la separación de fases, la fase orgánica se enjuagó dos veces con 0.5 l de una solución 1 N de ácido clorhídrico cada vez, luego se concentró a vacío a una temperatura de camisa de 80 °C hasta un residuo oleoso y se destiló dos veces con 1.0 L metanol cada vez. El residuo oleoso luego se disolvió en 0.6 l metanol, se mezcló a 0 °C con 0.5 l de una solución 1 N hidróxido de sodio y se agitó durante 1 h a 20 °C. Después de la adición de 0.75 l agua y 0.75 l MtBE se separó la fase orgánica, se enjuagó dos veces con 0.3 l de una solución de cloruro de sodio acuosa semi-saturada cada vez y luego se concentró a vacío a una temperatura de camisa de 80 °C hasta un volumen de aprox. 0.3 l. Después de la adición de 1,5 l diisopropiléter se volvió a concentrar a vacío a una temperatura de camisa de 80 °C hasta un volumen de aprox. 0.3 l, después de lo cual el producto se precipitó. Se enfrió a 10 °C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. El producto se filtró y se enjuagó con 0.3 l diisopropiléter. Se secó a 50 °C a vacío. Rendimiento: 200 g (72 % de la teoría).

MS (ESIpos):  $m/z$  (%) = 543.1 (100)  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.47 (d, 3 H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24-4.36 (m, 1 H), 4.81 (quin, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 5.75 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.54-7.66 (m, 5H), 7.72-7.79 (m, 3H).

Variante del procedimiento C (seguido de cristalización en metilo-terc-butil éter/diisopropiléter):

Se cargaron 1.373 kg (3.96 mol) {3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}acetonitrilo (**X-a**) como solución en 6.9 l metanol y se El filtrado se evaporó 36 g (0.198 mol) metanolato de sodio (30% en metanol). Se agitó durante 1,5 horas a 50°C y luego se concentró a una temperatura de camisa de 50 °C hasta lograr un residuo tipo papilla agitable. Se mezcló tres veces con 3.0 l tolueno cada vez y se concentró a un volumen de 5 L cada vez. Al residuo se agregaron THF (9.5 l) y tolueno (2.5 l), a 20 °C se mezcló con N-etildiisopropilamina (0.896 kg, 6.93 mol) y se agitó durante 15 min a 20 °C. A continuación se agregó en forma dosificada a 0 °C (S)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) (0.715 kg, 4.752 mol) y se agitó durante 1 h a 0 °C. A continuación se agregó en forma dosificada a 0 °C una solución de 4-clorhidrato clorofenilhidrazina (**XIII-1**) (0.78 kg, 4.356 mol) y N-etildiisopropilamina (0.614 kg, 4.752 mol) en THF (4.5 l), separándose por filtración el clorhidrato de N-etildiisopropilamina precipitado previo a la dosificación, luego se agitó durante 1 h a 20 °C y por otras 2 h a temperatura de reflujo (aprox. 75 °C). Se enfrió a 20°C y se añadió 7.0 l agua a la mezcla. Después de la separación de fases, la fase orgánica se enjuagó dos veces con 3.5 l de una solución 1 N de ácido clorhídrico cada vez, luego se concentró a vacío a una temperatura de camisa de 80 °C hasta lograr un residuo oleoso y se destiló dos veces con 13.5 l metanol cada vez. El residuo oleoso luego se disolvió en 5.5 l metanol, se mezcló a 0 °C con 4.0 l de una solución 1 N hidróxido de sodio y se agitó durante 1 h a 20 °C. Después de la adición de 7.0 l agua y 7.0 l MtBE se separó la fase orgánica, se enjuagó dos veces con 2.75 l solución de cloruro sódico acuosa semi-saturada cada vez y luego se concentró a vacío a una temperatura de camisa de 80 °C hasta un volumen de aprox. 3.0 l. Después de la adición de 16.0 l diisopropiléter se volvió a concentrar a vacío a una temperatura de camisa de 80 °C hasta un

volumen de aprox. 6.0 l, después de lo cual el producto se precipitó. Luego se enfrió a 10 °C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. El producto se filtró y se enjuagó dos veces con 1.0 l diisopropiléter cada vez. Se secó a vacío a 50 °C. Rendimiento: 1.680 kg (78 % de la teoría).

Pureza de > 99 %; la pureza óptica es >> 99 % e.e.

5 Variante del procedimiento C (seguido de cristalización en metilo-terc-butil éter/n-heptano):

Se cargaron 50 g (144 mmol) {3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo} acetonitrilo (**X-a**) como solución en 250 ml metanol y se añadieron 1,58 g (7,3 mmol) metanolato de sodio (25% en metanol). Se agitó durante 1,5 horas a 50 °C y luego se concentró a una temperatura de camisa de 50 °C hasta lograr un residuo tipo papilla agitable. Se mezcló tres veces con 10 200 ml THF cada vez y se concentró a sequedad a vacío. Al residuo se agregaron 325 ml THF, a 20 °C se mezcló con N-etildiisopropilamina (44 ml, 253 mmol) y se agitó durante 15 min a 20 °C. A continuación se agregó en forma dosificada a 0 °C (S)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) (26 g, 173 mmol) y se agitó durante 1 h a 0 °C. A continuación se agregó en forma dosificada a 0 °C una solución de 4-clorhidrato clorofenilhidrazina (**XIII-1**) (28,5 g, 159 mmol) y N-etildiisopropilamina (30 ml, 172 mmol) 15 en 150 ml THF, separándose por filtración el clorhidrato de N-etildiisopropilamina precipitado previo a la dosificación. A continuación se agitó durante 30 min a 20 °C y por otras 2,5 h a temperatura de reflujo (aprox. 75 °C). Se enfrió a 20°C y se añadió 125 ml MtBE y 250 ml agua a la mezcla. Después de la separación de fases, la fase orgánica se enjuagó dos veces con 125 g de una solución 1 N de ácido clorhídrico cada vez, se concentró a vacío a una temperatura de camisa de 60 °C hasta lograr un residuo 20 oleoso y se destiló dos veces con 500 ml metanol cada vez. El residuo oleoso luego se disolvió en 200 ml metanol, se mezcló a 0 °C con 35 ml de una solución 1 N hidróxido de sodio y se agitó durante 1 h a 20 °C. Después de la adición de 175 ml agua y 375 ml MtBE se separó la fase orgánica, se enjuagó dos veces con 62 ml solución de cloruro sódico acuosa semi-saturada cada vez y se concentró a vacío a una temperatura de camisa de 80 °C hasta obtener un residuo oleoso. Después de la adición de 300 ml 25 diisopropiléter se volvió a concentrar a vacío a una temperatura de camisa de 80 °C hasta un volumen de aprox. 150 ml, después de lo cual el producto se precipitó. Luego se enfrió a 10°C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. El producto se filtró y se enjuagó dos veces con 100 ml diisopropiléter cada vez. Se secó a vacío a 50 °C. El cristalizado se disolvió a reflujo en 420 ml MtBE. Después de la adición de 900 ml n-heptano a 50 °C el producto se cristalizó. Se enfrió entonces a 20°C y se agitó durante 1 hora a 30 esta temperatura. El producto se filtró, se enjuagó con 100 ml n-heptano y se secó a vacío a 70°C. Rendimiento: 58 g (74 % de la teoría).

Pureza de > 99 %; la pureza óptica es >> 99 % e.e.

**Ejemplo 4**

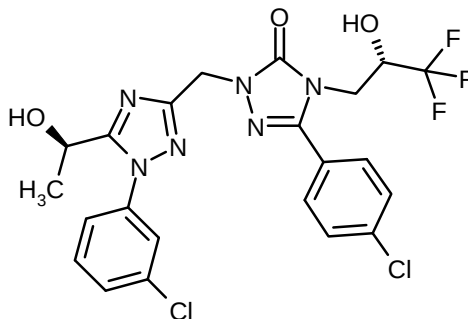
**a) (1R)-1-[1-(3-clorofenil)-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-**  
35 **dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo**} metilo)-1H-1,2,4-triazol-5-ilo]acetato de etilo (**XIV-B-1**)

Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 87 mg (0.58 mmol) (R)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-B**) a una mezcla de 200 mg (0.53 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 262  $\mu$ l (1.5 mmol) DIPEA en 2 ml THF. Al cabo de 1 h a 0 °C se añadieron 104 mg (0.58 mmol) 3-clorofenilhidrazina (**XIII**) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofolar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 208 mg (64 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2):  $R_t = 2.04$  min; MS(ESIpos):  $m/z = 585.1$   $[M+H]^+$

- 10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 7.90$ -7.37 (m, 8H), 6.89 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.40-4.20 (m, 1H), 4.09-3.71 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.56 (d, 3H)

**b**) 2-({1-(3-clorofenil)-5-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-B-1**)



- 15 Una mezcla de 200 mg (0.34 mmol) del compuesto del paso a) y 341  $\mu$ l (0.34 mmol) 1 M soda cáustica en 2.6 ml metanol se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió 1 g de intercambiador de iones activado (Dowex 50WX8, 200-400 mesh) y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se filtró entonces el intercambiador de iones, y se enjuagó con metanol. El filtrado se evaporó. Se obtuvieron 168 mg (90% de la teoría) del compuesto del título.
- 20 LC-MS (Método 2):  $R_t = 1.85$  min; MS(ESIpos):  $m/z = 543.1$   $[M+H]^+$
- $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 7.98$ -7.48 (m, 8H), 6.90 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.81 (t, 1H), 4.46-3.68 (m, 3H), 1.47 (d, 3H).

### Ejemplo 5

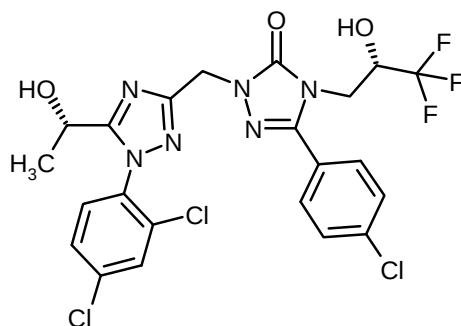
- 25 **a**) (1S)-1-[3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1-(2,4-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilo]acetato de etilo (**XIV-A-2**)

Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 73  $\mu$ l (0.58 mmol) (S)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) a una mezcla de 200 mg (0.53 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 262  $\mu$ l (1.51 mmol) DIPEA en 2 ml THF. Al cabo de 1 h a 0 °C se añadieron 124 mg (0.58 mmol) 2,4-clorhidrato diclorofenilhidrazina (**XIII**) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó durante 2 h bajo reflujo y durante 5 h a 100 °C en el microondas. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofolar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 163 mg (48 % de la teoría) del compuesto del título.

10 LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.13 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 619.0  $[M+H]^+$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 8.04-7.49 (m, 7H), 6.89 (d, 1H), 5.90-5.44 (m, 1H), 5.10 (d, 2H), 4.45-4.16 (m, 1H), 4.11-3.73 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.53 (d, 3H)

**b)** 5-(4-clorofenil)-2-({1-(2,4-diclorofenil)-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo} metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-A-2**)



15

Una mezcla de 160 mg (0.26 mmol) del compuesto del paso a) y 258  $\mu$ l (0.26 mmol) 1 M soda cáustica en 2 ml metanol se agitó durante 2 min a 0 °C y durante 90 min a temperatura ambiente. Se añadió 1 g de intercambiador de iones activado (Dowex 50WX8, 200-400 mesh) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtró entonces el intercambiador de iones, y se enjuagó con metanol. El filtrado se evaporó y el residuo se secó a vacío. Se obtuvieron 148 mg (quant.) del compuesto del título.

20

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.02 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 577.1  $[M+H]^+$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.92 (d, 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.68-7.58 (m, 4H), 6.89 (d, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.06 (d, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.43-4.21 (m, 1H), 4.08-3.72 (m, 2H), 1.39 (d, 3H)

### Ejemplo 6

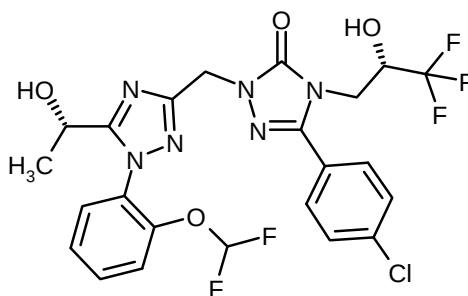
25 **a)** (1S)-1-{3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo} metilo)-1-[2-(difluormetoxi)fenilo]-1H-1,2,4-triazol-5-ilo}acetato de etilo (**XIV-A-3**)

Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 55  $\mu$ l (0.44 mmol) (S)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) a una mezcla de 150 mg (0.40 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 207  $\mu$ l (1.19 mmol) DIPEA en 1.5 ml THF. Al cabo de 30 min a 0 °C se añadieron 76 mg (0.44 mmol) 2-difluormetoxifenilhidrazina (**XIII**) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 3 h a 100 °C en el microondas. A la mezcla de reacción se añadió unas gotas de agua y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofilizar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 142 mg (58 % de la teoría) del compuesto del título.

10 LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.09 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 617.1  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.83-6.82 (m, 10H), 5.69 (d, 1H), 5.09 (d, 2H), 4.30 (d, 1H), 4.07-3.77 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.53 (d, 3H)

**b)** 5-(4-clorofenil)-2-({1-[2-(difluormetoxi)fenilo]-5-[(1S)-1-hidroxietyl]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-A-3**)



15

Una mezcla de 132 mg (0.21 mmol) del compuesto del paso a) y 214  $\mu$ l (0.21 mmol) 1 M soda cáustica en 1.3 ml metanol se agitó durante 2 min a 0°C y durante 90 min a temperatura ambiente. Se añadieron 0.5 g de intercambiador de iones activado (Dowex 50WX8, 200-400 mesh) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtró entonces el intercambiador de iones, y se enjuagó con metanol. El filtrado se evaporó y el residuo se secó a vacío. Se obtuvieron 117 mg (95 % de la teoría) del compuesto del título.

20

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 0.99 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 575.3  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.75 (d, 2H), 7.67-7.54 (m, 4H), 7.45-6.97 (m, 3H), 6.89 (d, 1H), 5.48 (d, 1H), 5.19-4.94 (m, 2H), 4.61 (quin, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.09-3.76 (m, 2H), 1.39 (d, 3H)

## 25 Ejemplo 7

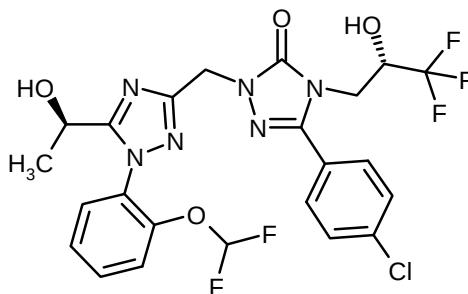
**a)** (1R)-1-{3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1-[2-(difluormetoxi)fenilo]-1H-1,2,4-triazol-5-ilo}acetato de etilo (**XIV-B-3**)

Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 73  $\mu$ l (0.58 mmol) (R)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-B**) a una mezcla de 200 mg (0.53mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 276  $\mu$ l (1.58 mmol) DIPEA en 2 ml THF. Al cabo de 30 min a 0 °C se añadieron 101 mg (0.58 mmol) 2-difluormetoxifenilhidrazina (**XIII**) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 3 h a 150 °C en el microondas. A la mezcla de reacción se añadió unas gotas de agua y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofilizar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 202 mg (62 % de la teoría) del compuesto del título.

10 LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.09 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 617.3  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.89-6.81 (m, 10H), 5.79-5.59 (m, 1H), 5.09 (d, 2H), 4.35-4.22 (m, 1H), 4.09-3.78 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.53 (d, 3H)

**b)** 5-(4-clorofenil)-2-({1-[2-(difluormetoxi)fenilo]-5-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-B-3**)



15

Una mezcla de 192 mg (0.31 mmol) del compuesto del paso a) y 310  $\mu$ l (0.31 mmol) 1 M soda cáustica en 1.9 ml metanol se agitó durante 2 min a 0 °C y durante 90 min a temperatura ambiente. Se añadieron 0.5 g de intercambiador de iones activado (Dowex 50WX8, 200-400 mesh) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtró entonces el intercambiador de iones, y se enjuagó con metanol. El filtrado se evaporó y el residuo se secó a vacío. Se obtuvieron 172 mg (96% de la teoría) del compuesto del título.

20

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 0.99 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 575.3  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.75 (d, 2H), 7.68-7.53 (m, 4H), 7.46-6.96 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 5.48 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.61 (t, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.07-3.75 (m, 1H), 1.39 (d, 1H)

## 25 Ejemplo 8

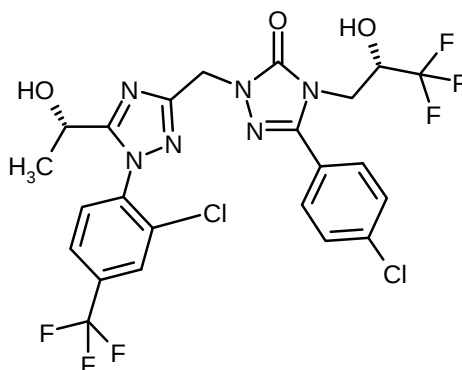
**a)** (1S)-1-{3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1-[2-chlor-4-(trifluormetilo)fenilo]-1H-1,2,4-triazol-5-ilo}acetato de etilo (**XIV-A-4**)

Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 55  $\mu\text{l}$  (0.44 mmol) (S)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) a una mezcla de 150 mg (0.40 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 207  $\mu\text{l}$  (1.19 mmol) DIPEA en 1.5 ml THF. Al cabo de 30 min a 0 °C se añadieron 91 mg (0.44 mmol) 2-cloro-4-(trifluormetilo)fenilhidrazina (**XIII**) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 3 h a 100 °C en el microondas. A la mezcla de reacción se añadió unas gotas de agua y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1% ácido fórmico). Después de liofolar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 111 mg (43 % de la teoría) del compuesto del título.

10 LC-MS (Método A):  $R_t = 1.21$  min; MS(ESIpos):  $m/z = 653.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 8.25$  (s, 1H), 8.06-7.87 (m, 2H), 7.81-7.54 (m, 4H), 6.89 (d, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.12 (d, 2H), 4.29 (d, 1H), 4.07-3.77 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.55 (d, 3H)

**b)** 5-(4-clorofenil)-2-({1-[2-chlor-4-(trifluormetilo)fenilo]-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-A-4**)



15

Una mezcla de 104 mg (0.16 mmol) del compuesto del paso a) y 160  $\mu\text{l}$  (0.16 mmol) 1 M soda cáustica en 1 ml metanol se agitó durante 2 min a 0°C y durante 90 min a temperatura ambiente. Se añadieron 0.5 g de intercambiador de iones activado (Dowex 50WX8, 200-400 mesh) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtró entonces el intercambiador de iones, y se enjuagó con metanol. El filtrado se evaporó y el residuo se secó a vacío. Se obtuvieron 94 mg (96 % de la teoría) del compuesto del título.

20

LC-MS (Método A):  $R_t = 1.06$  min; MS(ESIpos):  $m/z = 611.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 8.18$  (s, 1H), 7.99-7.82 (m, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.08 (d, 2H), 4.71 (t, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.11-3.77 (m, 2H), 1.41 (d, 3H)

### Ejemplo 9

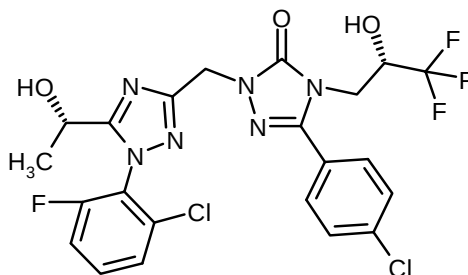
25 **a)** (1S)-1-[1-(2-cloro-6-fluorfenil)-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1H-1,2,4-triazol-5-ilo]acetato de etilo (**XIV-A-5**)

Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 55  $\mu$ l (0.44 mmol) (S)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) a una mezcla de 150 mg (0.40 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 207  $\mu$ l (1.19 mmol) DIPEA en 1.5 ml THF. Al cabo de 30 min a 0 °C se añadieron 70 mg (0.44 mmol) 2-cloro-6-fluorfenil fenilhidrazina (**XIII**) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 3 h a 100 °C en el microondas. A la mezcla de reacción se añadió unas gotas de agua y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofilizar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 139 mg (58 % de la teoría) del compuesto del título como mezcla atropoisomérica.

10 LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.10 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 603.1  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.82-7.50 (m, 7H), 6.89 (d, 1H), 5.73 (d, 1H), 5.25-5.04 (m, 2H), 4.43-4.19 (m, 1H), 4.10-3.78 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.54 (m, 3H)

**b)** 2-({1-(2-cloro-6-fluorfenil)-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-A-5**)



15

Una mezcla de 129 mg (0.21 mmol) del compuesto del paso a) y 214  $\mu$ l (0.21 mmol) 1 M soda cáustica en 1.3 ml metanol se agitó durante 2 min a 0 °C y durante 90 min a temperatura ambiente. Se añadieron 0.5 g de intercambiador de iones activado (Dowex 50WX8, 200-400 mesh) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtró entonces el intercambiador de iones, y se enjuagó con metanol. El filtrado se evaporó y el residuo se secó a vacío. Se obtuvieron 114 mg (95 % de la teoría) del compuesto del título como mezcla atropoisomérica.

20

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 0.99 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 561.3  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.79-7.46 (m, 7H), 6.89 (d, 1H), 5.60 (dd, 1H), 5.22-4.97 (m, 2H), 4.84-4.55 (m, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.08-3.73 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 3H)

25

### Ejemplo 10

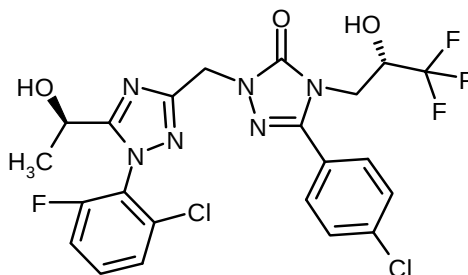
**a)** (1R)-1-[1-(2-cloro-6-fluorfenil)-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1H-1,2,4-triazol-5-ilo]acetato de etilo (**XIV-B-5**)

Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 55  $\mu$ l (0.44 mmol) (R)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-B**) a una mezcla de 150 mg (0.40 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 207  $\mu$ l (1.19 mmol) DIPEA en 1.5 ml THF. Al cabo de 30 min a 0 °C se añadieron 70 mg (0.44 mmol) 2-cloro-6-fluorfenilhidrazina (**XIII**) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 1 h a 150 °C en el microondas. A la mezcla de reacción se añadió unas gotas de agua y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofilizar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 162 mg (68 % de la teoría) del compuesto del título como una mezcla de atropisómeros.

10 LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.10 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 603.3  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.83-7.49 (m, 7H), 6.96-6.84 (m, 1H), 5.73 (d, 1H), 5.13 (d, 2H), 4.29 (br. s., 1H), 4.09-3.76 (m, 2H), 1.79 (d, 3H), 1.54 (dd, 3H)

**b)** 2-({1-(2-cloro-6-fluorfenil)-5-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-B-5**)



Una mezcla de 152 mg (0.25 mmol) del compuesto del paso a) y 250  $\mu$ l (0.25 mmol) 1 M soda cáustica en 1.5 ml metanol se agitó durante 2 min a 0°C y durante 90 min a temperatura ambiente. Se añadieron 0.5 g de intercambiador de iones activado (Dowex 50WX8, 200-400 mesh) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtró entonces el intercambiador de iones, y se enjuagó con metanol. El filtrado se evaporó y el residuo se secó a vacío. Se obtuvieron 137 mg (95 % de la teoría) del compuesto del título como una mezcla de atropisómeros.

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 0.99 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 561.2  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.83-7.43 (m, 7H), 6.90 (d, 1H), 5.60 (dd, 1H), 5.26-4.92 (m, 2H), 4.84-4.54 (m, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.11-3.72 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 3H)

### Ejemplo 11

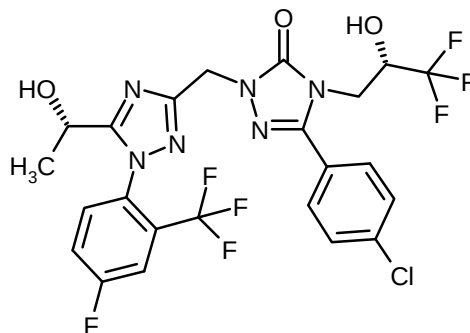
**a)** (1S)-1-{3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1-[4-fluor-2-(trifluormetilo)fenilo]-1H-1,2,4-triazol-5-ilo}acetato de etilo (**XIV-A-6**)

Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 55  $\mu$ l (0.44 mmol) (S)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) a una mezcla de 150 mg (0.40 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 207  $\mu$ l (1.19 mmol) DIPEA en 1.5 ml THF. Al cabo de 30 min a 0 °C se añadieron 100 mg (0.44 mmol) 4-fluor-2-(trifluormetilo)fenilhidrazina (**XIII**) clorhidrato y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 3 h a 150 °C en el microondas. A la mezcla de reacción se añadió unas gotas de agua y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofilizar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 129 mg (51 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.14 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 637.3  $[M+H]^+$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 8.05-7.54 (m, 7H), 6.88 (d, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.09 (d, 2H), 4.38-4.18 (m, 1H), 4.08-3.74 (m, 2H), 1.78 (br. s., 3H), 1.51 (d, 3H)

**b)** 5-(4-clorofenil)-2-({1-[4-fluor-2-(trifluormetilo)fenilo]-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-A-6**)



Una mezcla de 119 mg (0.19 mmol) del compuesto del paso a) y 187  $\mu$ l (0.19 mmol) 1 M soda cáustica en 1.1 ml metanol se agitó durante 2 min a 0 °C y durante 90 min a temperatura ambiente. Se añadieron 0.5 g de intercambiador de iones activado (Dowex 50WX8, 200-400 mesh) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtró entonces el intercambiador de iones, y se enjuagó con metanol. El filtrado se evaporó y el residuo se secó a vacío. Se obtuvieron 110 mg (quant.) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.03 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 595.1  $[M+H]^+$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.96-7.87 (m, 1H), 7.83-7.55 (m, 6H), 6.89 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 5.16-4.94 (m, 2H), 4.69-4.50 (m, 1H), 4.28 (br. s., 1H), 4.07-3.75 (m, 2H), 1.37 (d, 3H)

## Ejemplo 12

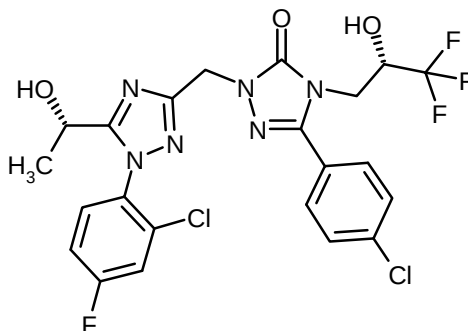
**a)** (1S)-1-[1-(2-cloro-4-fluorfenil)-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1H-1,2,4-triazol-5-ilo]acetato de etilo (**XIV-A-7**)

Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 55  $\mu$ l (0.44 mmol) (S)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) a una mezcla de 150 mg (0.40 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 207  $\mu$ l (1.19 mmol) DIPEA en 1.5 ml THF. Al cabo de 30 min a 0 °C se añadieron 85 mg (0.44 mmol) 2-cloro-4-fluorfenilhidrazina (**XIII**) clorhidrato y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 3 h a 150 °C en el microondas. A la mezcla de reacción se añadió unas gotas de agua y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofolizar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 157 mg (66 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.07 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 603.0  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.90-7.33 (m, 7H), 6.88 (d, 1H), 5.96-5.47 (m, 1H), 5.10 (d, 2H), 4.29 (d, 1H), 4.11-3.74 (m, 2H), 1.82 (br. s., 3H), 1.53 (d, 3H)

**b)** 2-({1-(2-cloro-4-fluorfenil)-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-A-7**)



Una mezcla de 152 mg (0.25 mmol) del compuesto del paso A) y 252  $\mu$ l (0.25 mmol) 1 M soda cáustica en 1.5 ml metanol se agitó durante 2 min a 0°C y durante 90 min a temperatura ambiente. Se añadieron 0.5 g de intercambiador de iones activado (Dowex 50WX8, 200-400 mesh) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtró entonces el intercambiador de iones, y se enjuagó con metanol. El filtrado se evaporó y el residuo se secó a vacío. Se obtuvieron 140 mg (quant.) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.00 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 561.2  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.84-7.54 (m, 6H), 7.42 (td, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 5.06 (d, 2H), 4.72-4.51 (m, 1H), 4.40-4.19 (m, 1H), 4.10-3.74 (m, 2H), 1.38 (d, 3H)

### **Ejemplo 13**

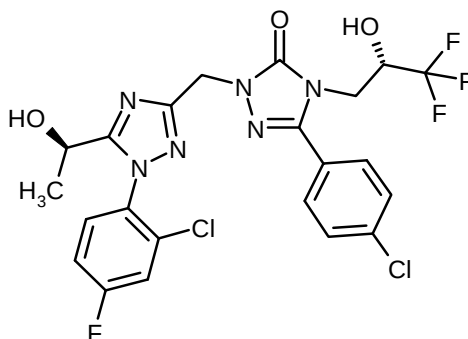
**a)** (1R)-1-[1-(2-cloro-4-fluorfenil)-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1H-1,2,4-triazol-5-ilo]acetato de etilo (**XIV-B-7**)

Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 109 mg (0.73 mmol) (R)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-B**) a una mezcla de 250 mg (0.66 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 345 µl (1.98 mmol) DIPEA en 5 ml THF. Al cabo de 30 min a 0 °C se añadieron 143 mg (0.73 mmol) 2-cloro-4-fluorfenilhidrazina clorhidrato (**XIII**) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 3 h a 120 °C en el microondas y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofolar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 177 mg (44 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t = 1.10$  min; MS(ESIpos):  $m/z = 603.2$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 7.96\text{--}7.31$  (m, 7H), 6.89 (d, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.26-4.96 (m, 2H), 4.29 (br. s., 1H), 4.10-3.76 (m, 2H), 1.82 (br. s., 3H), 1.53 (d, 3H)

**b)** 2-({1-(2-cloro-4-fluorfenil)-5-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-B-7**)



Una mezcla de 165 mg (0.27mmol) del compuesto del paso a) y 275 µl (0.27 mmol) 1 M soda cáustica en 3.3 ml metanol se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con unas pocas gotas de ácido fórmico acuoso al 50 % y se purificó por HPLC preparativa (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofolar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 144 mg (93% de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t = 0.96$  min; MS(ESIpos):  $m/z = 561.00$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 7.89\text{--}7.54$  (m, 6H), 7.42 (td, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.72-4.51 (m, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.12-3.75 (m, 2H), 1.38 (d, 3H)

#### Ejemplo 14

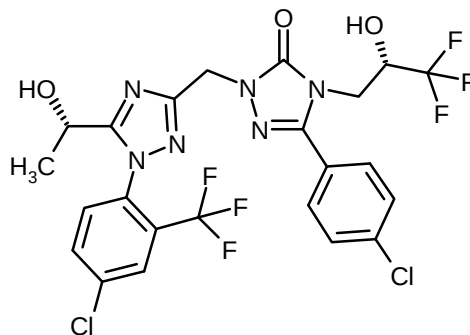
**a)** (1S)-1-{3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1-[4-chlor-2-(trifluormetilo)fenilo]-1H-1,2,4-triazol-5-ilo}acetato de etilo (**XIV-A-8**)

Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 55  $\mu$ l (0.44 mmol) (S)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) a una mezcla de 150 mg (0.40 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 207  $\mu$ l (1.19 mmol) DIPEA en 1.5 ml THF. Al cabo de 30 min a 0 °C se añadieron 107 mg (0.44 mmol) 4-cloro-2-(trifluormetilo)fenilhidrazina clorhidrato (**XIII**) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 3 h a 150 °C en el microondas. A la mezcla de reacción se añadió unas gotas de agua y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofilizar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 125 mg (48 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.19 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 653.3  $[M+H]^+$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 8.23-7.54 (m, 7H), 6.88 (d, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.22-4.96 (m, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.08-3.72 (m, 2H), 1.78 (br. s., 3H), 1.51 (d, 3H)

**b)** 5-(4-clorofenil)-2-({1-[4-chlor-2-(trifluormetilo)fenilo]-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-A-8**)



Una mezcla de 129 mg (0.2 mmol) del compuesto del paso a) y 200  $\mu$ l (0.2 mmol) 1 M soda cáustica en 1.2 ml metanol se agitó durante 2 min a 0 °C y durante 90 min a temperatura ambiente. Se añadieron 0.5 g de intercambiador de iones activado (Dowex 50WX8, 200-400 mesh) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtró entonces el intercambiador de iones, y se enjuagó con metanol. El filtrado se evaporó y el residuo se secó a vacío. Se obtuvieron 109 mg (90 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.08 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 611.0  $[M+H]^+$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 8.15-7.92 (m, 2H), 7.82-7.56 (m, 5H), 6.89 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 5.18-4.96 (m, 2H), 4.64 (t, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.10-3.73 (m, 2H), 1.37 (d, 3H)

### Ejemplo 15

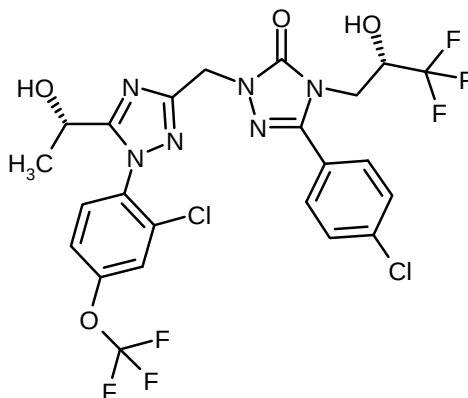
**a)** (1S)-1-{3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1-[2-chlor-4-(trifluormetoxi)fenilo]-1H-1,2,4-triazol-5-ilo}acetato de etilo (**XIV-A-9**)

Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 55  $\mu$ l (0.44 mmol) (S)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) a una mezcla de 150 mg (0.40 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 207  $\mu$ l (1.19 mmol) DIPEA en 1.5 ml THF. Al cabo de 30 min a 0 °C se añadieron 107 mg (0.44 mmol) 2-cloro-4-(trifluormetoxi)fenilhidrazina (**XIII**) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 3 h a 100 °C en el microondas. A la mezcla de reacción se añadió unas gotas de agua y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofilizar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 152 mg (57 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.23 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 669.1  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 8.01-7.53 (m, 7H), 6.89 (d, 1H), 5.92-5.60 (m, 1H), 5.11 (d, 2H), 4.39-4.19 (m, 1H), 4.09-3.77 (m, 2H), 1.77 (br. s., 3H), 1.54 (d, 3H)

**b)** 5-(4-clorofenil)-2-({1-[2-chlor-4-(trifluormetoxi)fenilo]-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-A-9**)



Una mezcla de 141 mg (0.21 mmol) del compuesto del paso a) y 210  $\mu$ l (0.21 mmol) 1 M soda cáustica en 1.3 ml metanol se agitó durante 2 min a 0 °C y durante 90 min a temperatura ambiente. Se añadieron 0.5 g de intercambiador de iones activado (Dowex 50WX8, 200-400 mesh) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtró entonces el intercambiador de iones, y se enjuagó con metanol. El filtrado se evaporó y el residuo se secó a vacío. Se obtuvieron 125 mg (94 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.11 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 627.3  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.87 (d, 1H), 7.82-7.71 (m, 4H), 7.67-7.51 (m, 4H), 6.89 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.07 (d, 2H), 4.75-4.58 (m, 1H), 4.39-4.17 (m, 1H), 4.08-3.74 (m, 2H), 1.40 (d, 3H)

**Ejemplo 16**

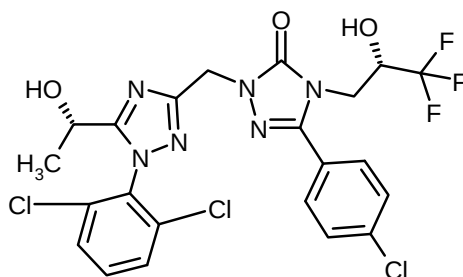
a) (1S)-1-{3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1-[2,6-diclorofenil]-1H-1,2,4-triazol-5-ilo}acetato de etilo (**XIV-A-10**)

Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 73  $\mu$ l (0.58 mmol) (S)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) a una mezcla de 200 mg (0.53mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 276  $\mu$ l (1.58 mmol) DIPEA en 2 ml THF. Al cabo de 1 h a 0 °C se añadieron 124 mg (0.58 mmol) 2,6-diclorofenilhidrazina (**XIII**) clorhidrato y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 3 h a 100 °C en el microondas. A la mezcla de reacción se añadió unas gotas de agua y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofolar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 124 mg (37 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.08 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 619.0  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.84-7.52 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.13 (d, 2H), 4.41-4.20 (m, 1H), 4.11-3.70 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.55 (d, 3H)

b) 5-(4-clorofenil)-2-({1-(2,6-diclorofenil)-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-A-10**)



Una mezcla de 119 mg (0.19 mmol) del compuesto del paso a) y 190  $\mu$ l (0.19 mmol) 1 M soda cáustica acuosa en 2 ml metanol se agitó durante 2 min a 0 °C y durante 90 min a temperatura ambiente. Se añadieron 0.5 g de intercambiador de iones activado (Dowex 50WX8, 200-400 mesh) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtró entonces el intercambiador de iones, y se enjuagó con metanol. El filtrado se evaporó y el residuo se secó a vacío. Se obtuvieron 110 mg (quant.) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.00 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 576.9  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.81-7.54 (m, 7H), 6.90 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.19-4.96 (m, 2H), 4.63 (t, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.08-3.77 (m, 2H), 1.41 (d, 3H)

**Ejemplo 17**

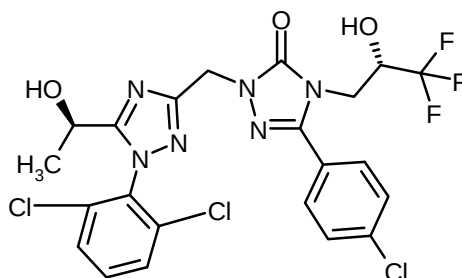
**a)** (1R)-1-[3-(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1-(2,6-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-ilo]acetato de etilo (**XIV-B-10**)

Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 73  $\mu$ l (0.58 mmol) (R)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-B**) a una mezcla de 200 mg (0.53mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-  
 5 [(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 276  $\mu$ l (1.58 mmol) DIPEA en 2 ml THF. Al cabo de 30 min a 0 °C se añadieron 124 mg (0.58 mmol) 2,6-diclorofenilhidrazina (**XIII**) clorhidrato y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 3 h a 150 °C en el microondas. A la mezcla de reacción se añadió unas gotas de agua y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente:   
 10 gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofolar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 151 mg (46 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.12 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 619.2  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.83-7.56 (m, 8H), 6.90 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.13 (d, 2H), 4.42-4.12 (m, 1H), 4.06-3.74 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.55 (d, 3H)

**b)** 5-(4-clorofenil)-2-({1-(2,6-diclorofenil)-5-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-B-10**)



Una mezcla de 141 mg (0.23 mmol) del compuesto del paso a) y 230  $\mu$ l (0.23 mmol) 1 M soda cáustica en 2.4 ml metanol se agitó durante 2 min a 0 °C y durante 90 min a temperatura ambiente. Se añadieron   
 20 0.5 g de intercambiador de iones activado (Dowex 50WX8, 200-400 mesh) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtró entonces el intercambiador de iones, y se enjuagó con metanol. El filtrado se evaporó y el residuo se secó a vacío. Se obtuvieron 128 mg (97 % de la teoría) del compuesto del título.

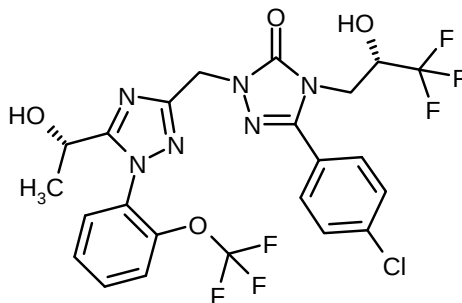
LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.01 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 577.2  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.78-7.57 (m, 7H), 6.90 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.08 (d, 2H), 4.63 (t,   
 25 1H), 4.40-4.19 (m, 1H), 4.12-3.76 (m, 2H), 1.41 (d, 3H)

### **Ejemplo 18**

**a)** (1S)-1-{3-(3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1-[2-(trifluormetoxi)fenilo]-1H-1,2,4-triazol-5-ilo}acetato de etilo (**XIV-A-11**)

- Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 55  $\mu$ l (0.44 mmol) (S)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) a una mezcla de 150 mg (0.40 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 207  $\mu$ l (1.19 mmol) DIPEA en 3 ml THF. Al cabo de 30 min a 0 °C se añadieron 143 mg (0.73 mmol) 2-trifluormetilfenilhidrazina (**XIII**) clorhidrato y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 3 h a 120 °C en el microondas y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofolar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 141 mg (56 % de la teoría) del compuesto del título.
- 10 LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.14 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 635.3  $[M+H]^+$
- b**) 5-(4-clorofenil)-2-({5-[(1S)-1-hidroxietil]-1-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-A-11**)



- Una mezcla de 140 mg (0.22 mmol) del compuesto del paso a) y 220  $\mu$ l (0.22 mmol) 1 M soda cáustica en 2 ml metanol se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 17  $\mu$ l ácido fórmico al 50% y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofolar de las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 123 mg (94 % de la teoría) del compuesto del título.
- 15
- LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.04 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 593.3  $[M+H]^+$
- 20  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.77-7.51 (m, 8H), 6.89 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.06 (d, 2H), 4.63 (t, 1H), 4.41-4.18 (m, 1H), 4.07-3.77 (m, 2H), 1.40 (d, 3H)

### Ejemplo 19

- a**) (1R)-1-{3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-1H-1,2,4-triazol-5-ilo}acetato de etilo (**XIV-B-11**)
- 25

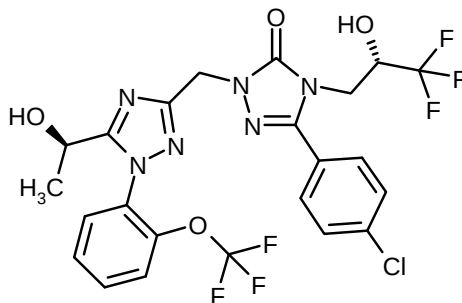
Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 109 mg (0.73 mmol) (R)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-B**) a una mezcla de 250 mg (0.66 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 345  $\mu$ l (1.98

mmol) DIPEA en 5 ml THF. Al cabo de 30 min a 0 °C se añadieron 166 mg (0.73 mmol) 2-trifluorometilfenilhidrazina (**XIII**) clorhidrato y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 3 h a 120 °C en el microondas y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofolar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 167 mg (39 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t = 1.13$  min; MS(ESIpos):  $m/z = 635.3$   $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 7.83$ -7.48 (m, 8H), 6.89 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.10 (d, 2H), 4.41-4.20 (m, 1H), 4.11-3.76 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.53 (d, 3H)

- 10 **b**) 5-(4-clorofenil)-2-({5-[(1R)-1-hidroxietil]-1-[2-(trifluorometoxi)fenilo]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-B-11**)



Una mezcla de 158 mg (0.25 mmol) del compuesto del paso a) y 250  $\mu$ l (0.25 mmol) 1 M soda cáustica en 3 ml metanol se agitó durante 2 min a 0 °C y 90 min a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 19  $\mu$ l ácido fórmico al 50% y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofolar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 139 mg (94 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t = 1.00$  min; MS(ESIpos):  $m/z = 593.00$   $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 7.80$ -7.51 (m, 8H), 6.90 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.63 (t, 1H), 4.39-4.21 (m, 1H), 4.08-3.76 (m, 1H), 1.40 (d, 1H)

### Ejemplo 20

**a**) (1S)-1-[1-(2,6-Difluorfenil)-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1H-1,2,4-triazol-5-ilo]acetato de etilo (**XIV-A-12**)

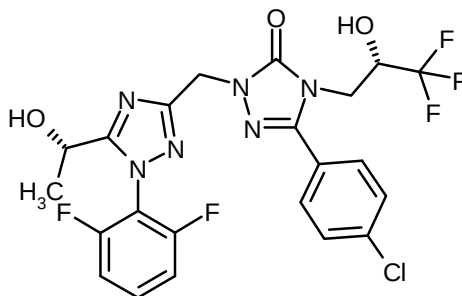
- 25 Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 37  $\mu$ l (0.29 mmol) (S)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) a una mezcla de 100 mg (0.26mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 138  $\mu$ l (0.79

mmol) DIPEA en 2 ml THF. Al cabo de 30 min a 0 °C se añadieron 53 mg (0.29 mmol) 2,6-difluorfenilhidrazina (**XIII**) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 3 h a 120 °C en el microondas y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofolizar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 130 mg (83 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t = 1.07$  min; MS(ESIpos):  $m/z = 587.1$   $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 7.91$ - $7.31$  (m, 7H), 6.89 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.12 (d, 2H), 4.40-4.18 (m, 1H), 4.09-3.74 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.53 (d, 3H)

**b)** 5-(4-clorofenil)-2-({1-(2,6-difluorfenil)-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-A-12**)



Una mezcla de 120 mg (0.20 mmol) del compuesto del paso a) y 200  $\mu$ l (0.20 mmol) 1 M soda cáustica en 2 ml metanol se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 16  $\mu$ l ácido fórmico al 50% y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofolizar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 110 mg (99 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t = 0.97$  min; MS(ESIpos):  $m/z = 545.2$   $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 7.86$ - $7.57$  (m, 5H), 7.38 (s, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.74 (t, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.11-3.71 (m, 2H), 1.39 (d, 3H)

### Ejemplo 21

**a)** (1S)-1-{3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1-[4-chlor-2-(trifluormetoxi)fenilo]-1H-1,2,4-triazol-5-ilo}acetato de etilo (**XIV-A-13**)

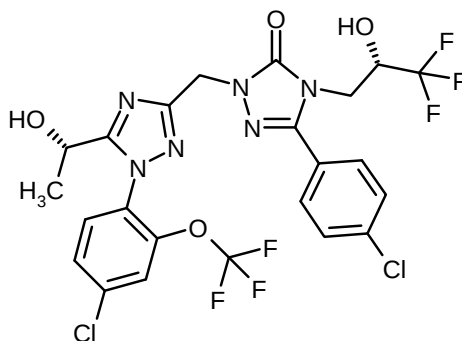
Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 37  $\mu$ l (0.29 mmol) (S)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) a una mezcla de 100 mg (0.26 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-

[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 138  $\mu$ l (0.79 mmol) DIPEA en 2 ml THF. Al cabo de 30 min a 0 °C se añadieron 53 mg (0.29 mmol) 4-cloro-2-(trifluormetoxi)fenilo hidrazina y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 3 h a 120 °C en el microondas y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofolizar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 76 mg (43 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.17 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 669.1  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 8.01-7.53 (m, 7H), 6.88 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.10 (d, 2H), 4.29 (d, 1H), 4.10-3.75 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.53 (d, 3H)

**b)** 5-(4-clorofenil)-2-({1-[4-chlor-2-(trifluormetoxi)fenilo]-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-A-13**)



Una mezcla de 70 mg (0.10 mmol) del compuesto del paso a) y 105  $\mu$ l (0.10 mmol) 1 M soda cáustica en 1 ml metanol se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 8  $\mu$ l ácido fórmico al 50% y se purificó por cromatografía (HPLC preparativa, eluyente: gradiente acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido fórmico). Después de liofolizar las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 59 mg (90 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t$  = 1.12 min; MS(ESIpos):  $m/z$  = 627.3  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.87-7.56 (m, 7H), 6.92-6.85 (m, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.20-4.96 (m, 2H), 4.68 (t, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.10-3.73 (m, 1H), 1.40 (d, 1H)

## Ejemplo 22

**a)** (1S)-1-[1-(2-clorofenil)-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1H-1,2,4-triazol-5-ilo]acetato de etilo (**XIV-A-14**)

Bajo enfriamiento con hielo se agregaron gota a gota 5.2 ml (41.0 mmol) (S)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-A**) a una mezcla de 14.1 g (37.3 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 32.5 ml (41.0 mmol)

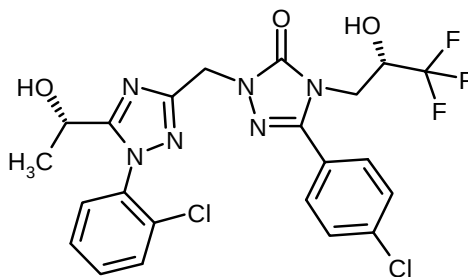
DIPEA en 303 ml THF. Al cabo de 1.5 h a 0 °C se añadieron 7.35 g (0.44 mmol) 2-clorofenilhidrazina (**XIII**) clorhidrato y se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación durante 10 h a 100 °C en el microondas. La mezcla de reacción se trató con agua y acetato de etilo y se agitó vigorosamente. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo.

5 La fase orgánica se enjuagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente ciclohexano/acetato de etilo). Después de la evaporación rotatoria de las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 10.4 g (47 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t = 1.09$  min; MS(ESIpos):  $m/z = 585.2$   $[M+H]^+$

10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 7.84$ - $7.49$  (m, 8H), 6.89 (d, 1H), 5.75 (br. s, 1H), 5.22-5.00 (m, 2H), 4.4-3.70 (m, 3H), 1.77 (br s, 3H), 1.58-1.44 (m, 3H)

**b**) 2-({1-(2-clorofenil)-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-A-14**)



15 Una mezcla de 10.4 g (17.7 mmol) del compuesto del paso a) y 2.84 g (35.5 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 % en una mezcla 110 ml metanol/agua (10:1) se agitó durante 2 min a 0 °C y durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se añadió a agua y se ajustó a un pH 7 con una solución 1N ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrajo con MTBE. La fase orgánica se enjuagó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se

20 obtuvieron 10.6 g (quant.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2):  $R_t = 1.75$  min; MS(ESIpos):  $m/z = 543.1$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 7.94$ - $7.35$  (m, 8H), 6.89 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 5.07 (d, 2H), 4.69-3.70 (m, 4H), 1.38 (d, 3H)

### Ejemplo 23

25 **a**) (1R)-1-[1-(2-clorofenil)-3-({3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}metilo)-1H-1,2,4-triazol-5-ilo]acetato de etilo (**XIV-B-14**)

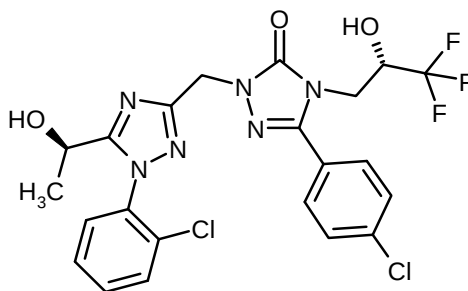
Se agregaron gota a gota 1.09 g (7.3 mmol) (R)-(-)-2-cloruro de ácido propiónico acetoxi (**XII-B**) a una mezcla de 2.5 g (6.6 mmol) metilo-2-{3-(4-clorofenil)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-4,5-

dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-ilo}etanimidato (**XI**) y 4.6 ml (26.4 mmol) DIPEA en 65 ml dioxano. Al cabo de 30 min a temperatura ambiente se añadieron 1.3 g (7.3 mmol) 2-clorofenilhidrazina (**XIII**). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente ciclohexano/acetato de etilo). Después de la evaporación rotatoria de las fracciones que contienen producto, se obtuvieron 2.87 g (74 % de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método A):  $R_t = 1.12$  min; MS(ESIpos):  $m/z = 585.2$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 7.90$ -7.45 (m, 8H), 6.89 (d, 1H), 5.86-5.53 (m, 1H), 5.11 (d, 2H), 4.37-4.22 (m, 1H), 4.11-3.78 (m, 2H), 1.77 (br s, 3H), 1.53 (d, 3H)

**b**) 2-({1-(2-clorofenil)-5-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-ilo}metilo)-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**I-B-14**)



Una mezcla de 2.94 g (5.0 mmol) del compuesto del paso a) y 30 mg (0.27 mmol) carbonato de cesio en 52 ml metanol se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió con acetato de etilo, se enjuagó con 1N ácido clorhídrico y luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se obtuvieron 2.63 g (96% de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1):  $R_t = 0.94$  min; MS(ESIpos):  $m/z = 543.0$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 7.93$ -7.42 (m, 8H), 6.90 (d, 1H), 5.50 (br d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.59 (br s, 1H), 4.30 (br d, 1H), 4.13-3.76 (m, 2H), 1.38 (d, 3H)

**Parámetros de medición de la difracción de rayos X para la medición del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I:**

|                                                   |         |
|---------------------------------------------------|---------|
| Eje de barrido                                    | Gonio   |
| Posición de salida [ $^{\circ}2\theta$ ]          | 2,0066  |
| 25 Posición final [ $^{\circ}2\theta$ ]           | 37,9906 |
| Temperatura de la medición [ $^{\circ}\text{C}$ ] | 25      |
| Material anódico                                  | Cu      |
| K-Alpha1 [ $\text{\AA}$ ]                         | 1,54060 |

|   |                                    |                              |
|---|------------------------------------|------------------------------|
|   | K-Alpha2 [ $\text{\AA}$ ]          | 1,54443                      |
|   | K-Beta [ $\text{\AA}$ ]            | 1,39225                      |
|   | K-Alpha 2 / K-Alpha 1              | 0,50000                      |
|   | Configuración del generador        | 40 mA, 40 kV                 |
| 5 | Monocromador de haz de incidencias | espejo de rayos x de enfoque |
|   | Rotación de muestra                | Si                           |

*Tabla 1: Picos máximos del ángulo theta 2 Theta*

| Pico máximo<br>[2 Theta] |
|--------------------------|
| Modificación I           |
| 5.6                      |
| 7.0                      |
| 7.5                      |
| 8.9                      |
| 9.4                      |
| 10.6                     |
| 10.8                     |
| 13.3                     |
| 14.4                     |
| 14.7                     |
| 15.1                     |
| 15.5                     |
| 16.8                     |
| 17.0                     |
| 17.7                     |
| 17.9                     |
| 18.1                     |
| 18.4                     |
| 18.8                     |
| 19.3                     |
| 20.3                     |
| 20.9                     |
| 21.1                     |
| 21.2                     |
| 21.6                     |
| 21.8                     |

| Pico máximo<br>[2 Theta] |
|--------------------------|
| Modificación I           |
| 22.1                     |
| 22.4                     |
| 23.0                     |
| 23.2                     |
| 23.4                     |
| 23.7                     |
| 24.0                     |
| 24.1                     |
| 24.6                     |
| 25.0                     |
| 26.1                     |
| 27.1                     |

**Descripción de las figuras:**

**Figura 1:** Difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I-A-1) en forma cristalina de la modificación I