

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE ESTIMULADORES DE GUANILATO CICLASA SOLUBLE

SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 [0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación, según 35 U.S.C. §119 (e), de la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 62/639.642, presentada el 7 de marzo de 2018, que se incorpora aquí por referencia en toda su extensión.

CAMPO DE LA INVENCION

- 10 [0002] La presente invención se refiere a nuevos métodos para preparar estimuladores de guanilato ciclasa soluble (sGC).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 [0003] Los compuestos que estimulan la guanilato ciclasa soluble (sGC por las siglas en inglés de *soluble Guanylate Cyclase*) se pueden usar para tratar muchas enfermedades y afecciones en las cuales es deseable un aumento en la concentración del óxido nítrico (NO) o del 3',5'-monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) o de ambos, o en las cuales es deseable una aumento de la expresión de la vía del NO. Dichas enfermedades y afecciones incluyen, pero de manera no taxativa, a la hipertensión pulmonar, hipertensión arterial, insuficiencia
20 cardiaca, aterosclerosis, inflamación, trombosis, fibrosis e insuficiencia renal, cirrosis hepática, disfunción eréctil, trastornos sexuales femeninos, trastornos relacionados con la diabetes, trastornos oculares y otros trastornos cardiovasculares relacionados. Los estimuladores de la sGC ofrecen ventajas considerables respecto de otras terapias alternativas actuales que o bien se dirigen a la vía aberrante del NO o se dirigen a enfermedades en las
25 cuales es beneficioso un aumento de la expresión de la vía del NO.

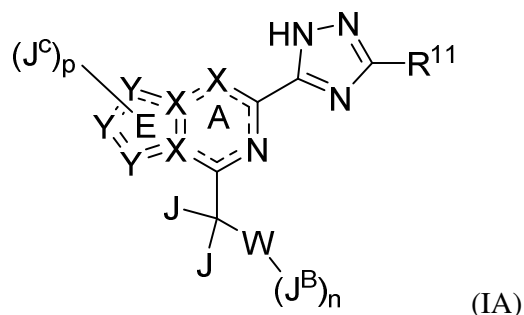
- [0004] Los estimuladores de la sGC han sido descritos en la Solicitud de EE.UU. número de serie 15/693.758, cuya divulgación completa se incorpora aquí por referencia. Para una comercialización exitosa de un nuevo agente terapéutico es necesario disponer de un proceso eficiente para preparar el agente con alto rendimiento y pureza. Por lo tanto, aún existe la
30 necesidad de disponer de procesos mejorados para preparar estimuladores de la sGC, que sean más eficientes y apropiados para utilizar en procesos de elaboración a gran escala.

SINTESIS DE LA INVENCION

[0005] La presente invención provee diversos métodos para preparar compuestos de 1,2,4-triazol sustituidos en 3 para usar como estimuladores de la sGC, y sus precursores de síntesis. En comparación con el método que se describió anteriormente, con los procesos de la presente invención se pueden producir estimuladores de la sGC con mayor rendimiento y alta pureza. Específicamente, con estos métodos se pueden producir estimuladores de la sGC mediante una secuencia de síntesis más corta, más práctica y con mayor rendimiento, que permite obtener el producto final con una pureza mucho mayor a la vez que suprime todas las purificaciones cromatográficas y el uso como reactivo de la peligrosa hidracina (y que, por lo tanto, es más apropiado para la elaboración a gran escala). Estos procesos son más apropiados para procesos de elaboración a gran escala.

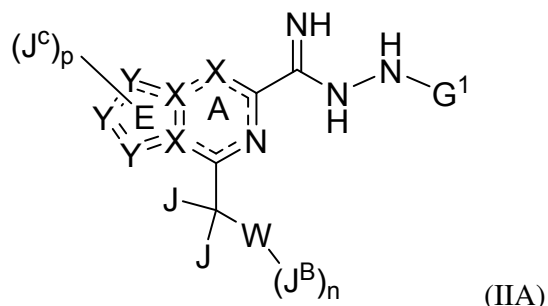
[0006] En un primer aspecto, en la presente se describe un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido, que comprende hacer reaccionar un compuesto amidrazona con un ácido carboxílico, un éster activado, un tioéster, un haluro de ácido, un haluro de tioacilo o un anhídrido de ácido en presencia de una base. Cuando se usa un ácido carboxílico, también está presente un agente activante. El compuesto amidrazona comprende una amidrazona unida a un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; el sustituyente en la posición 3 del compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido es el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido al compuesto amidrazona; y el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido puede estar opcionalmente sustituido en la posición 5.

[0007] El proceso descrito puede usarse de manera ventajosa para preparar los compuestos 1,2,4-triazol 3-sustituidos descritos en la Solicitud de los Estados Unidos Nro. 15/693,758. Específicamente, una primera forma de realización del primer aspecto es un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA:



25

o una sal del mismo. El proceso comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA:



o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante. Los valores de las variables en la Fórmula IA, la Fórmula IIA,

5 $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ se definen de la siguiente manera:

los anillos E y A forman el núcleo de la molécula y son aromáticos; cada instancia de X e Y se selecciona en forma independiente entre N, NR^n y C; donde un máximo de 4 instancias de X e Y son simultáneamente N y R^n es H o C_{1-6} alquilo;

10 W o bien

i) está ausente, donde J^B se conecta directamente al átomo de carbono que tiene dos grupos J, cada J es en forma independiente hidrógeno o metilo, n es 1 y J^B es una cadena C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituida con hasta 9 instancias de flúor; o bien

15 ii) un anillo B que es un fenilo, un anillo C_{3-7} cicloalquilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

donde si el anillo B es fenilo o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros; cada J es en forma independiente hidrógeno o metilo; n es un entero seleccionado entre 0 y 3; y cada J^B se selecciona en forma independiente entre halo, $-CN$, C_{1-6} alifático, $-OR^B$ y un anillo C_{3-8} cicloalifático; y

20 donde si el anillo B es el anillo C_{3-7} cicloalquilo; cada J es hidrógeno; n es un entero seleccionado entre 0 y 3 y cada J^B se selecciona en forma independiente entre halo, $-CN$, C_{1-6} alifático y $-OR^{B1}$;

donde cada J^B que es un C_{1-6} alifático y cada J^B que es un anillo C_{3-8} cicloalifático está opcionalmente sustituido en forma independiente con hasta 3 instancias de R^3 ;

25 cada R^B es en forma independiente un C_{1-6} alifático o un anillo C_{3-8} cicloalifático; dicho R^B está opcionalmente sustituido en forma independiente con hasta 3 instancias de R^{3a} ;

cada R^{B1} se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, C_{1-6} alifático y un anillo C_{3-8} cicloalifático; donde cada C_{1-6} alifático y cada anillo C_{3-8} cicloalifático está opcionalmente sustituido en forma independiente con hasta 3 instancias de R^{3b} ;

cada R^3 , R^{3a} y R^{3b} se selecciona en forma independiente en cada instancia entre halo,

5 $-CN$, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-O(C_{1-4}$ alquilo) y $-O(C_{1-4}$ haloalquilo);

p es un entero seleccionado entre 1, 2 y 3;

cada J^C se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo, C_{1-4} alifático, C_{1-4} alcoxi y $-CN$; donde cada C_{1-4} alifático y C_{1-4} alcoxi está opcionalmente sustituido en forma independiente con hasta 3 instancias de C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, $-OH$ o halo;

10 R^{11} es H, $-NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)R^{15a}$, $-CN$, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-2 instancias de R^{b2} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-2 instancias de R^{b2} ; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{15} , C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-5 instancias de R^{15} , fenilo opcionalmente sustituido

15 en forma independiente con 0-3 instancias de R^{15} , heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{15} , C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{15} o heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{15} ; donde cada heteroarilo de 5 o 6 miembros y cada heterociclilo de 3-8 miembros contiene

20 hasta 3 heteroátomos en el anillo seleccionados en forma independiente entre N, O y S;

R^{15} es halo, $-OR^{b2}$, $-SR^{b2}$, $-NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-NR^{b2}C(O)OR^{b2}$, $-OC(O)NR^{a2}R^{b2}$, C_{2-4} alquenoxi, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{18} , fenilo opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{18} , heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente

25 sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{18} o heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{18} ; donde cada anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros y cada heterociclilo de 3-10 miembros contiene hasta 3 heteroátomos en el anillo seleccionados en forma independiente entre N, O y S;

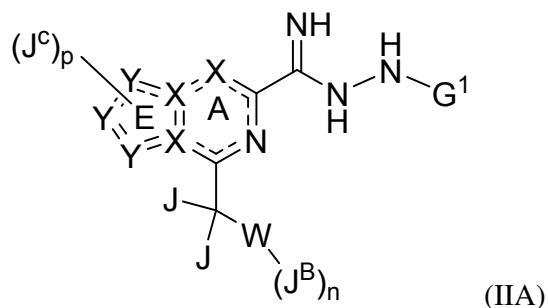
R^{15a} es C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3

30 instancias de R^{18} , fenilo opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{18} , heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{18} o heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{18} ; donde cada anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros y

cada heterociclilo de 3-10 miembros contiene hasta 3 heteroátomos en el anillo seleccionados en forma independiente entre N, O y S;

cada R^{18} se selecciona en forma independiente entre halo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo y fenilo;

- 5 R^{a2} es hidrógeno, $-C(O)R^{b2}$, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} haloalquilo;
 R^{b2} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} haloalquilo;
 X' es un haluro;
 OE' es un grupo saliente éster activado;
 SR' es un grupo saliente tioéster;
- 10 R'' es $C(O)R^{11}$, $C(O)R^{11a}$, $N=CR^{11b}R^{11c}$, $P(O)(OH)_2$, o $PH(O)OH$;
 R^{11a} es C_{1-6} alquilo;
 R^{11b} y R^{11c} son en forma independiente entre sí C_{1-6} alquilo o fenilo, o R^{11b} y R^{11c} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un C_{4-6} cicloalquilo; y
 G^1 es un grupo protector de amidrazona.
- 15 **[0008]** En un segundo aspecto, la presente invención provee intermediarios de síntesis para los procesos de la presente invención. Una primera forma de realización del segundo aspecto es un compuesto representado por la Fórmula IIA:



o una sal del mismo, donde:

- 20 los anillos E y A forman el núcleo de la molécula y son aromáticos; cada instancia de X e Y se selecciona en forma independiente entre N, NR^n y C; donde un máximo de 4 instancias de X e Y son simultáneamente N y R^n es H o C_{1-6} alquilo;
- W o bien
- i) está ausente, donde J^B se conecta directamente al átomo de carbono que tiene dos
- 25 grupos J, cada J es en forma independiente hidrógeno o metilo, n es 1 y J^B es una cadena C_{1-7} alquilo opcionalmente sustituida con hasta 9 instancias de flúor; o bien
- ii) un anillo B que es un fenilo, un anillo C_{3-7} cicloalquilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo;

donde si el anillo B es fenilo o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros; cada J es en forma independiente hidrógeno o metilo; n es un entero seleccionado entre 0 y 3; y cada J^B se selecciona en forma independiente entre halo, -CN, C₁₋₆ alifático, -OR^B y un anillo C₃₋₈ cicloalifático; y

5 donde si el anillo B es el anillo C₃₋₇ cicloalquilo; cada J es hidrógeno; n es un entero seleccionado entre 0 y 3 y cada J^B se selecciona en forma independiente entre halo, -CN, C₁₋₆ alifático y -OR^{B1};

donde cada J^B que es un C₁₋₆ alifático y cada J^B que es un anillo C₃₋₈ cicloalifático está opcionalmente sustituido en forma independiente con hasta 3 instancias de R³;

10 cada R^B es en forma independiente un C₁₋₆ alifático o un anillo C₃₋₈ cicloalifático; dicho R^B está opcionalmente sustituido en forma independiente con hasta 3 instancias de R^{3a};

cada R^{B1} se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, C₁₋₆ alifático y un anillo C₃₋₈ cicloalifático; donde cada C₁₋₆ alifático y cada anillo C₃₋₈ cicloalifático está opcionalmente sustituido en forma independiente con hasta 3 instancias de R^{3b};

15 cada R³, R^{3a} y R^{3b} se selecciona en forma independiente en cada instancia entre halo, -CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, -O(C₁₋₄ alquilo) y -O(C₁₋₄ haloalquilo);

p es un entero seleccionado entre 1, 2 o 3;

cada J^C se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo, C₁₋₄ alifático, C₁₋₄ alcoxi y -CN; donde cada C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ alcoxi está opcionalmente sustituido en forma independiente con hasta 3 instancias de C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, -OH o halo; y

20 G¹ es un grupo protector de amidrazona o una sal del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0009] A continuación se hará referencia de manera detallada a ciertas formas de realización de la invención, algunos de cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque se describirá la invención junto con las mencionadas formas de realización, se entenderá que las mismas no se dan con la intención de limitar la invención a dichas formas de realización. Por el contrario, la intención es que la presente invención abarque a todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan estar incluidas dentro del alcance de la misma tal como se la define en las reivindicaciones. Alguien con experiencia en el arte reconocerá que pueden haber muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en la presente, que se podrían utilizar para llevar a la práctica la presente invención.

5 [0010] Se debe entender que cualquiera de las formas de realización descritas en la presente se puede combinar con una o más formas de realización diferentes de la invención, a no ser que explícitamente se renuncie a eso o que sea inapropiado. La combinación de formas de realización no se limita a las combinaciones específicas reivindicadas mediante las múltiples reivindicaciones dependientes.

DEFINICIONES

10 [0011] Para los propósitos de la presente divulgación, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión del CAS, y el *Handbook of Chemistry and Physics*, 75ª Ed. 1994. Además, los principios generales de la química orgánica han sido descritos en "*Organic Chemistry*", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "*March's Advanced Organic Chemistry*", 5ª Ed., Smith, MB y March, J., eds. John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, que se incorporan aquí por referencia en toda su extensión.

15 [0012] Tal como se los describe en la presente, los compuestos de Fórmula IA o IIA pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, según se ilustra en general a continuación, o según se ejemplifica mediante las clases, subclases y especies particulares de la invención. La expresión "sustituido opcionalmente" se usa como sinónimo de la expresión "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno
20 o más radicales hidrógeno en una determinada estructura por un radical del sustituyente que se especifica. A no ser que se indique otra cosa, un grupo sustituido opcionalmente puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición de una determinada estructura puede estar sustituida con más de un sustituyente que se puede seleccionar entre un grupo especificado, a no ser que se especifique otra cosa el sustituyente
25 puede ser el mismo en cada posición o puede ser uno diferente. La expresión "opcional e independientemente" se puede utilizar para describir esta situación. Como ejemplo, un sustituyente que se divulga en la presente es R^{11} , que puede ser, entre otras opciones, C_{1-6} alquilo sustituido opcional e independientemente con 0-3 unidades R^{15} . En este caso, el C_{1-6} alquilo puede estar "sustituido opcionalmente": puede no estar sustituido (es decir, 0 unidades
30 R^{15}) o puede estar sustituido (es decir, con 1, 2 o 3 unidades R^{15}). Cuando hay múltiples unidades R^{15} (por ejemplo, 2), todos los R^{15} pueden ser sustituyentes iguales (por ejemplo, dos átomos de flúor) o los R^{15} pueden ser diferentes (por ejemplo, -OH y cloro). Como resultará evidente para alguien con experiencia en el arte, los grupos tales como -H, halógeno, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂ o -OCF₃ no serían grupos sustituibles.

- [0013] Tal como se usa en la presente, la palabra "hasta" se refiere a cero o a cualquier número entero que sea igual o menor que el número que sigue a dicha palabra. Por ejemplo, "hasta 3" se refiere a cualquier número entre 0, 1, 2 o 3. Tal como se describe en la presente, un rango de números de átomos que se especifica incluye a cualquier número entero dentro
5 del mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene entre 1 y 4 átomos podría tener 1, 2, 3 o 4 átomos. Un grupo que tiene entre 0 y 3 átomos podría tener 0, 1, 2 o 3 átomos. Cuando se menciona cualquier variable más de una vez en cualquier posición, cada vez que se la mencione su definición será independiente de cualquier otra mención.
- [0014] Un compuesto, por ejemplo los compuestos de Fórmula IA o IIA u otros compuestos
10 que se divulgan en la presente, puede estar presente en su forma libre (por ejemplo, una forma amorfa, una forma cristalina o polimórfica). En ciertas condiciones, los compuestos también pueden formar co-formas. Tal como se usa en la presente, el término "co-forma" es sinónimo del término forma cristalina multicomponentes. La formación de una sal está determinada por la magnitud de la diferencia entre las pKa de los integrantes de la mezcla.
15 Para los propósitos de la presente divulgación, los compuestos incluyen a las sales farmacéuticamente aceptables, aún si no se indica explícitamente la expresión "sales farmacéuticamente aceptables".
- [0015] Además, no ser que se dibuje o nombre específicamente solo uno de los isómeros, es la intención que las estructuras representadas en la presente incluyan a todas las formas
20 estereoisoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, atropoisoméricas e isoméricas *cis-trans*) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico, configuraciones *Ra* y *Sa* para cada eje asimétrico, configuraciones de los dobles enlaces (*Z*) y (*E*), y los isómeros conformacionales *cis* y *trans*. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como los racematos y las mezclas de enantiómeros,
25 diastereómeros e isómeros *cis-trans* (de doble enlace o conformacionales) de los compuestos de la presente se encuentran dentro del alcance de la presente divulgación. A no ser que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente divulgación también se encuentran dentro del alcance de la invención.
- [0016] La presente divulgación también abarca a los compuestos marcados isotópicamente
30 que son idénticos a los que se mencionan aquí, excepto por el hecho de que uno o más átomos han sido reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico con que se lo encuentra más habitualmente en la naturaleza. El alcance de los compuestos de la invención y sus usos contempla a todos los isótopos de todos los átomos o elementos en particular que se especifican. Algunos

ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I , respectivamente. Ciertos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de los compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos más pesados como el deuterio (es decir, ^2H) puede proveer ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una vida media *in vivo* más prolongada o menores requisitos de dosificación) y, por lo tanto, en algunas circunstancias puede ser preferible. Los isótopos emisores de positrones como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente generalmente se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a aquellos que se describen a continuación en los Esquemas y/o en los Ejemplos de la presente, mediante la sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.

[0017] Tal como se los usa en la presente, los términos "alifático" o "grupo alifático" o "cadena alifática", se refieren a una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A no ser que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen entre 1 y 20 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen entre 1 y 10 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen entre 1 y 8 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización adicionales, los grupos alifáticos contienen entre 1 y 6 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos y en aún otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-3 o 1-2 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos apropiados incluyen, pero de manera no taxativa, a: grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos. Algunos ejemplos específicos de grupos alifáticos incluyen, pero de manera no taxativa, a: metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, vinilo, sec-butilo, ter-butilo, butenilo, propargilo, acetileno y otros similares. Un grupo alifático se representará con el término " C_{x-y} alifático"; donde x e y son el mínimo y el máximo número de átomos de carbono que forman la cadena alifática.

[0018] Tal como se usa aquí, el término "alquilo" (como en "cadena alquilo" o "grupo alquilo"), se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada. A no ser que se especifique otra cosa, un grupo alquilo contiene 1-20 átomos de carbono (por ejemplo, 1-20 átomos de carbono, 1-10 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-7 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono o 1-3 átomos de carbono). Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero de manera no taxativa, a: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo (sec-butilo), t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y otros similares. Un grupo alquilo estará representado por el término " C_{x-y} alquilo"; donde x e y son el mínimo y el máximo número de átomos de carbono que forman la cadena alquilo.

[0019] El término "alquenilo" (como en "cadena alquenilo" o "grupo alquenilo"), se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace doble carbono-carbono, sp^2 , donde el radical alquenilo incluye a los radicales con orientaciones "*cis*" y "*trans*", o, como alternativa, orientaciones "*E*" y "*Z*". A no ser que se especifique otra cosa, un grupo alquenilo contiene 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, 2-20 átomos de carbono, 2-10 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono o 2-3 átomos de carbono). Algunos ejemplos incluyen, pero de manera no taxativa, a: vinilo, alilo y otros similares. Un grupo alquenilo estará representado por el término " C_{x-y} alquenilo"; donde x e y son el mínimo y el máximo número de átomos de carbono que forman la cadena alquenilo.

[0020] El término "alquinilo" (como en "cadena alquinilo" o "grupo alquinilo"), se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que tiene por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp . A no ser que se especifique otra cosa, un grupo alquinilo contiene 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, 2-20 átomos de carbono, 2-10 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono o 2-3 átomos de carbono). Algunos ejemplos incluyen, pero de manera no taxativa, a: etinilo, propinilo y otros similares. Un grupo alquinilo estará representado por el término " C_{x-y} alquinilo"; donde x e y son el mínimo y el máximo número de átomos de carbono que forman la cadena alquinilo.

[0021] El término "cicloalifático" (o "carbociclo no aromático", "carbociclilo no aromático", "carbocíclico no aromático" o "anillo cicloalifático") se refiere a un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación pero que no es aromático, y que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. En una forma de realización, el término "cicloalifático" se refiere a un hidrocarburo C_{3-8} monocíclico o a un

hidrocarburo C_{3-12} monocíclico. Un anillo cicloalifático estará representado por el término " C_{x-y} cicloalifático"; donde x e y son el mínimo y el máximo número de átomos de carbono que forman el anillo cicloalifático. Los grupos cicloalifáticos apropiados incluyen, pero de manera no taxativa, a: cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Algunos ejemplos de grupos alifáticos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, norbornilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y otros similares.

[0022] Tal como se usan en la presente "cicloalquilo" o "anillo cicloalquilo", se refieren a un sistema de anillo completamente saturado y que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. En una forma de realización, el término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo C_{3-12} saturado monocíclico. Por ejemplo, el término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo C_{3-7} saturado monocíclico o un hidrocarburo C_{3-8} saturado monocíclico. Los grupos cicloalquilo apropiados incluyen, pero de manera no taxativa, a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y otros similares. Un anillo cicloalquilo estará representado por el término " C_{x-y} cicloalquilo"; donde x e y son el mínimo y el máximo número de átomos de carbono que forman el anillo cicloalquilo.

[0023] Tal como se usa en la presente, un "arilo" se refiere a un grupo aromático con un solo anillo sustituido o no sustituido en el cual todos los átomos del anillo son de carbono. Preferiblemente, el anillo es un anillo de entre 5 y 7 miembros, más preferiblemente un anillo de 6 miembros. Los grupos arilo incluyen, pero de manera no taxativa, a: fenilo, fenol, anilina y otros similares. El término "arilo" también incluye a "policícilo", "policícilo" y a los sistemas de anillos "policíclicos" que tienen dos o más anillos en los cuales dos anillos contiguos tienen dos o más átomos en común, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados", cuando por lo menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos o anillos aromáticos. En algunas formas de realización preferidas, los policíclicos tienen 2-3 anillos. En ciertas formas de realización preferidas, los sistemas de anillos policíclicos tienen dos anillos cíclicos en los cuales ambos anillos son aromáticos. Cada uno de los anillos del policícilo puede estar sustituido o no estar sustituido. En ciertas formas de realización, cada anillo del policícilo contiene entre 3 y 10 átomos de carbono en el anillo, preferiblemente entre 5 y 7. Por ejemplo, los grupos arilo incluyen, pero de manera no taxativa, a: fenilo (benceno), toliño, antraceno, fluoreno, indeno, azuleno y naftilo, así como unidades carbocíclicas benzocondensadas como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, y otros similares. En algunas formas de

realización, el arilo es un grupo aromático de un solo anillo. En algunas formas de realización, el arilo es un grupo aromático de dos anillos. En algunas formas de realización, el arilo es un grupo aromático de tres anillos.

[0024] Tal como se usa en la presente, "heterociclo" (o "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" o "heterocíclico"), se refiere a un sistema de anillo donde uno o más miembros del anillo son un heteroátomo que se selecciona independientemente, y que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación pero no es aromático, y que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula. A no ser que se especifique otra cosa, en toda la presente divulgación, "heterociclo" se usa como sinónimo de "heterociclo no aromático". En algunos casos, el término se podría utilizar en la expresión "heterociclo aromático", y en dicho caso se haría referencia al mismo como a un "grupo heteroarilo" tal como se lo define más adelante. En algunas formas de realización, el heterociclo tiene 3-8 miembros del anillo o 3-10 miembros del anillo donde uno o más miembros del anillo es un heteroátomo que se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En otras formas de realización, un heterociclo puede ser un monociclo que tiene 3-7 miembros del anillo (2-6 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos). Por ejemplo, hasta 3 heteroátomos de anillo que se seleccionan independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0025] Algunos ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero de manera no taxativa, a los siguientes monociclos: 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrotiofeno, 3-tetrahidrotiofeno, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo.

[0026] Cuando el término "heteroarilo" (o "heteroaromático" o "grupo heteroarilo" o "heterociclo aromático" o "anillo heteroarilo") se usa solo o como parte de una unidad mayor como en "heteroarilalquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a un anillo que es aromático y contiene uno o más heteroátomos en dicho anillo (por ejemplo, uno o dos átomos del anillo son de nitrógeno), tiene entre 5 y 6 miembros y tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula. Los anillos heteroarilo incluyen, pero de manera no taxativa, a los siguientes monociclos: 2-furano, 3-furano, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo,

N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1, 2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2, 5-tiadiazolilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo.

[0027] El término "átomo del anillo" se refiere a un átomo tal como C, N, O o S que forma parte de un anillo aromático, un anillo cicloalifático, un anillo heterocíclico o un anillo heteroarilo. Un "átomo del anillo sustituible" es un átomo de carbono o de nitrógeno del anillo unido a por lo menos un átomo de hidrógeno. Opcionalmente el hidrógeno se puede reemplazar por un grupo sustituyente apropiado. Por lo tanto, el término "átomo del anillo sustituible" no incluye a los átomos de nitrógeno ni de carbono del anillo que se comparten cuando se fusionan dos anillos. Además, la expresión "átomo del anillo sustituible" no incluye a los átomos de carbono ni de nitrógeno del anillo cuando la estructura muestra que ya están unidos a una o más unidades distintas del hidrógeno y que no hay hidrógenos disponibles para la sustitución.

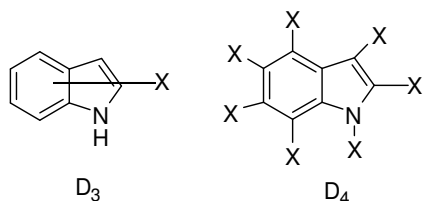
[0028] "Heteroátomo" se refiere a uno o más de: oxígeno, azufre, nitrógeno, incluyendo a cualquier forma oxidada de nitrógeno, o de azufre, a la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o a un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico o heteroarilo, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido).

[0029] En algunas formas de realización, se pueden tomar dos apariciones independientes de una variable junto con el o los átomos a los que se une cada variable para formar un anillo arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalifático de 3-8 miembros. (por ejemplo, un cicloalquilo de 4-6 miembros) o heterociclilo. Algunos ejemplos de anillos que se forman cuando se toman dos apariciones independientes de un sustituyente junto con el o los átomos a los que está unida cada variable incluyen, pero de manera no taxativa, a los siguientes: a) dos apariciones independientes de un sustituyente que están unidas al mismo átomo y que se toman junto con ese átomo para formar un anillo, donde ambas apariciones del sustituyente se toman junto con el átomo al que están unidas para formar un anillo heterociclilo, heteroarilo, cicloalifático o arilo, donde el grupo está unido al resto de la molécula mediante un único punto de unión; y b) dos apariciones independientes de un sustituyente que están unidas a átomos diferentes y que se toman junto con ambos átomos para formar un anillo

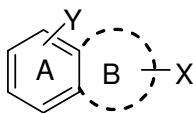
heterociclilo, heteroarilo, cicloalifático o arilo, donde el anillo que se forma tiene dos puntos de unión con el resto de la molécula.

[0030] Se apreciará que se puede formar una variedad de otros anillos tomando dos apariciones independientes de un sustituyente junto con el o los átomos a los que está unido cada sustituyente y que los ejemplos detallados anteriormente no se dan con la intención de imponer limitaciones.

[0031] Tal como se describe en la presente, un enlace dibujado desde un sustituyente hasta el centro de un anillo dentro de un sistema de anillos múltiples (como se muestra a continuación), representa la sustitución con el sustituyente en cualquier posición sustituible de cualquiera de los anillos dentro del sistema de anillos múltiples.. Por ejemplo, la Fórmula D3 representa una posible sustitución en cualquiera de las posiciones que se muestran en la Fórmula D4:



[0032] Sin embargo, si cada uno de dos anillos en un sistema de anillos múltiples tienen sustituyentes diferentes dibujados hasta el centro de cada anillo, entonces, a no ser que se especifique otra cosa, cada sustituyente solo representa la sustitución en el anillo al que está unido. Por ejemplo, en la Fórmula D6, Y es un sustituyente opcional solamente para el anillo A, y X es un sustituyente opcional solamente para el anillo B.



D₆

[0033] Tal como se usa en la presente, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, según se definió anteriormente, unido a la molécula, o a otra cadena o anillo, a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi", es decir, -O-alquilo). El término "alquenoxi" se refiere a un grupo alquenoilo, según se definió anteriormente, unido a la molécula, o a otra cadena o anillo, a través de un átomo de oxígeno ("alquenoxi", es decir, -O-alquenoilo).

[0034] Tal como se los usa aquí, los términos "halo", "halógeno" y "haluro" significan flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

- [0035] Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalifático" y "haloalcoxi" significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, un C₁₋₃ haloalquilo podría ser -CFHCH₂CHF₂ y un C₁₋₂ haloalcoxi podría ser -OC(Br)HCHF₂. Este término incluye a los grupos alquilo perfluorados, como –
- 5 CF₃ y -CF₂CF₃.
- [0036] Tal como se usa en la presente, el término "ciano" se refiere a -CN o -C≡N.
- [0037] El término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a -OH.
- [0038] Tal como se usa en la presente, un "carbonilo", usado solo o en conexión con otro grupo se refiere a -C(O)- o a -C(O)H. Por ejemplo, tal como se lo usa en la presente, un
- 10 "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo tal como -C(O)O (alquilo).
- [0039] Tal como se usa en la presente, un "oxo" se refiere a =O, donde normalmente, aunque no siempre, oxo está unido a un átomo de carbono (por ejemplo, también puede estar unido a un átomo de azufre). Una cadena alifática opcionalmente puede estar interrumpida por un grupo carbonilo o puede estar sustituida opcionalmente con un grupo oxo, y ambas
- 15 expresiones se refieren a lo mismo; por ejemplo, -CH₂-C(O)-CH₃. Cuando un grupo "oxo" se menciona como un posible sustituyente de un anillo u otra unidad o grupo (por ejemplo, una cadena alquilo) se entenderá que el enlace entre el oxígeno de dicho grupo oxo y el anillo, o unidad a la que está unido será un doble enlace, aunque a veces se puede dibujar genéricamente con una sola línea.
- 20 [0040] Tal como se usa en la presente, un "ácido carboxílico" es un compuesto orgánico que contiene un grupo carboxilo (-C(=O)-OH).
- [0041] Tal como se usa en la presente, un "éster activado" se refiere a un grupo éster que es desplazado fácilmente por un grupo amina o un grupo amidrazona. Por ejemplo, el grupo éster activado consiste en un grupo -C(=O)OE', donde -OE' es un buen grupo saliente que se
- 25 puede desplazar fácilmente. Por ejemplo, -OE' se selecciona entre -O-(CH₂CF₃), -O-(nitrofenilo) (por ejemplo, 2 o 4-nitrofenilo), -O-(dinitrofenilo) (por ejemplo, éster 2,4-dinitrofenílico), -O-(triclorofenilo) (por ejemplo, 2,4,5-triclorofenilo), -O-(pentafluorofenilo), -O-(sulfo-tetrafluorofenilo) (por ejemplo, 4-sulfo-2,3,5,6-tetrafluorofenilo), -O-(succinimidilo), -O-(benzotriazolilo), -O-(7-azabenzotriazolilo), -O-(ftalimidilo), -O-(5-
- 30 norborneno-endo-2,3-dicarboximidilo), u -O-(sulfo-succinimidilo). En particular, -OE' es -O-(CH₂CF₃). En una forma de realización, el éster activado es CF₃C(=O)OCH₂CF₃.
- [0042] Tal como se usa en la presente, un "tioéster" se refiere a un grupo tioéster que es fácilmente desplazado por un grupo amina o un grupo amidrazona. Por ejemplo, el grupo

tioéster consiste en un grupo -C(=O)SR' , donde -SR' es un buen grupo saliente que se puede desplazar fácilmente.

[0043] Tal como se usa en la presente, un "haluro de ácido" es un compuesto orgánico que contiene un -C(=O)-X , donde X es un halógeno.

5 **[0044]** Tal como se usa en la presente, un "haluro de tioacilo" es un compuesto orgánico que contiene un -C(=S)-X , donde X es un halógeno.

[0045] Tal como se usa en la presente, un "anhídrido de ácido" es un compuesto orgánico que tiene dos grupos acilo unidos al mismo átomo de oxígeno. También se incluyen a los anhídridos mixtos, donde uno de los dos grupos acilo deriva de ácido fosfórico, ácido
10 fosfónico o un grupo oxima.

[0046] Tal como se usa en la presente, una "amidrazona" es un compuesto orgánico que contiene una unidad -C(=NH)-NH-NH- .

[0047] Tal como se usa en la presente, una "base" es un compuesto que dona electrones o iones hidróxido o que acepta protones. Algunos ejemplos de bases pueden incluir, pero de
15 manera no taxativa, a: trialquilamina (por ejemplo, trimetilamina), un alcóxido (por ejemplo, NaOMe), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, LiOH, NaOH o KOH), un hidróxido de metal alcalinotérreo, un carbonato, un fosfaceno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), guanidina, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, piridina opcionalmente sustituida (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina (DMAP)) o 1,4-
20 diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). En una forma de realización, la base se selecciona entre una amina, amidina, guanidina, una piridina sustituida o una base de fosfaceno. En particular, la base es una amina, amidina, guanidina o una base de piridina sustituida y se selecciona entre una trialquilamina (por ejemplo, trimetilamina), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1, 5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), guanidina, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, piridina
25 opcionalmente sustituida (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina (DMAP)) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octano (DABCO). En una forma de realización, la base se selecciona entre trialquilamina, un carbonato, un fosfaceno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), guanidina, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, piridina opcionalmente sustituida o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). En una forma de
30 realización, la base es DMAP. En otra forma de realización, la base es DABCO.

[0048] Además, algunos ejemplos de bases pueden incluir hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, NaOH, KOH y LiOH), y alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, NaOMe, NaOEt, KOMe y KOEt). En una forma de realización, la segunda base se selecciona entre trialquilamina (por ejemplo, trimetilamina), un alcóxido (por ejemplo, NaOMe, NaOMe,

NaOEt, KOMe, KOEt, ter-butóxido de potasio), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, LiOH, NaOH o KOH), un hidróxido de metal alcalinotérreo y un carbonato (por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de cesio, carbonato de potasio). En una forma de realización, la segunda base es NaOMe. En otra forma de realización, la segunda base es KOMe.

- 5 **[0049]** El término "grupo protector" o "unidad protectora" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad en particular mientras reaccionan otros grupos funcionales del compuesto, de un derivado del mismo o de un conjugado del mismo. Por ejemplo, un "grupo protector de amidrazona" es un sustituyente unido al grupo amidrazona -NH- que bloquea o protege la funcionalidad amidrazona del
- 10 compuesto. Los grupos protectores de aminas que se utilizan comúnmente se pueden usar como grupos protectores de amidrazona. Dichos grupos protectores de aminas también son bien conocidos en el arte (véase, por ejemplo, P. Wuts y T. Greene, 2007, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Capítulo 7, J. Wiley & Sons, NJ). Los grupos protectores de amidrazona apropiados incluyen, pero de manera no taxativa, a: grupos carbamato
- 15 protectores de aminas, grupos amida protectores de aminas o grupos sulfonilo protectores de aminas. Por ejemplo, el grupo protector de amidrazona se selecciona entre el grupo que consiste en ter-butoxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo (Troc), benciloxycarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), metilsulfonilo, p-toluenosulfonilo (Tos), 4-nitrobencenosulfonilo (NOSilo), 2-nitrobencenosulfonilo, p-
- 20 bromobencenosulfonilo (Brosilo), trifluoroacetilo, acetilo, benzoílo, 2-trimetilsililetilo, (2-fenil-2-trimetilsilil)etilo, triisopropilsiloxi, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, aliloxycarbonilo y 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo. Para obtener una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase P. G.M. Wuts & T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 2007.
- 25 **[0050]** Tal como se usa en la presente, la expresión "agente desprotector de amidrazona" se refiere a un reactivo que es capaz de clivar un grupo protector de amidrazona para dar la amidrazona libre. Como agentes desprotectores de amidazona se pueden usar los agentes desprotectores de aminas que se utilizan comúnmente. Dichos agentes desprotectores de aminas son bien conocidos en el arte (véase, por ejemplo, P. Wuts y T. Greene, 2007,
- 30 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Capítulo 2, J. Wiley & Sons, NJ). En algunas formas de realización, un agente desprotector de amidrazona se selecciona entre un ácido, un agente que contiene flúor, un agente que contiene silicio, un agente que contiene metal y una amina. Algunos ejemplos de los metales del agente que contiene metal son cinc, cadmio, níquel, paladio, cobalto, aluminio y mercurio, etc. Algunos ejemplos de dichos agentes

desprotectores de amidrazona incluyen, pero de manera no taxativa, a: fluoruro de tetra-n-butilamonio, difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio, fluoruro de hidrógeno o un solvato del mismo, fluorhidrato de piridina, tetrafluoruro de silicio, ácido hexafluorosilícico, fluoruro de cesio, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, p-toluensulfonato de piridinio, ácido p-toluenosulfónico, ácido fórmico, ácido peryódico, piperidina, morfolina, piridina, hidracina, yoduro de trimetilsililo, ácido fosfórico y ácido trifluoroacético. En ciertas formas de realización, el agente desprotector de amidrazona se selecciona entre fluoruro de tetra-n-butilamonio, ácido acético, fluorhidrato de piridina, fluoruro de cesio, piperidina, morfolina, piridina, hidracina, yoduro de trimetilsililo y ácido trifluoroacético.

[0051] Tal como se usa en la presente, un "agente activante" se refiere a un reactivo o a unidades que aumentan la reactividad del grupo amidrazona, aumentan la reactividad de un grupo carbonilo y/o activan al grupo hidroxilo para facilitar la reacción de acoplamiento entre un ácido carboxílico y el grupo amidrazona. Algunos ejemplos de dichos agentes o unidades activantes incluyen: una carbodiimida, un uronio, un éster activo, un fosfonio, 2-alquil-1-alquilcarbonil-1,2-dihidroquinolina, 2-alcoxi-1-alcoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina, cianohidroxiiminoacetato de etilo (Oxyma®) y cloroformiato de alquilo. En una forma de realización específica, el agente activante es una carbodiimida. En una forma de realización más específica, el agente activante es dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) o diisopropilcarbodiimida (DIC). En otra forma de realización específica, el agente activante es N-etoxycarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina. En otra forma de realización, el agente activante se selecciona entre cloroformiato de etilo y 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina (EDDQ). En otra forma de realización, el agente activante es un uronio, por ejemplo hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o su equivalente tetrafluoroborato TBTU.

[0052] Tal como se usa en la presente, el término "sal" se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto de la invención. Algunos ejemplos de sales incluyen, pero de manera no taxativa, a: sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato, sales pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)), sales de metales alcalinos (por ejemplo, de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, de magnesio) y sales de amonio. Una sal puede

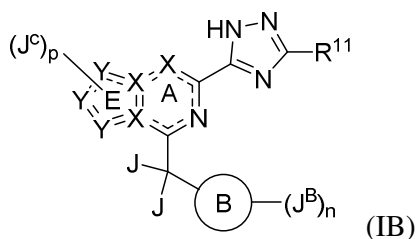
incluir otra molécula, como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier unidad orgánica o inorgánica que estabilice la carga en el compuesto original. Además, una sal puede tener en su estructura más de un átomo cargado. En aquellos casos en los cuales la sal está formada por múltiples átomos cargados la sal puede tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

[0053] El término "grupo saliente" se refiere a un grupo formado por una unidad cargada o no cargada que sale durante una sustitución o desplazamiento nucleofílico o electrofílico. Dichos grupos salientes son bien conocidos en el arte e incluyen, pero de manera no taxativa, a: halógenos, ésteres, ésteres de oxima, alcoxi, hidroxilo, tosilatos, triflatos, mesilatos, nitrilos, azidas, carbamatos, disulfuros, tioésteres, tioéteres y compuestos de diazonio.

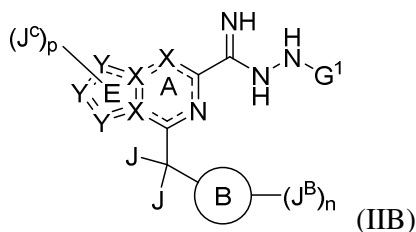
MÉTODOS DE LA PRESENTE INVENCION

[0054] La presente invención provee nuevos métodos para preparar compuestos 1,2,4-triazol 3-sustituidos.

[0055] En el primer aspecto, una segunda forma de realización es un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IB:



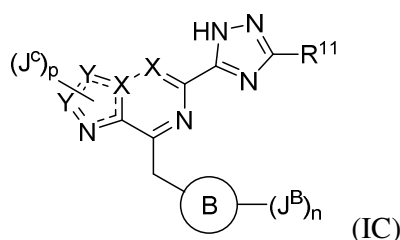
o una sal del mismo. El proceso comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIB:



o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante. Los valores de las variables en la Fórmula IB, la Fórmula IIB,

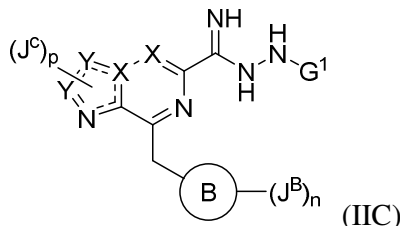
5 $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto.

[0056] En el primer aspecto, una tercera forma de realización es un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IC:



10

o una sal del mismo. El proceso comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIC:

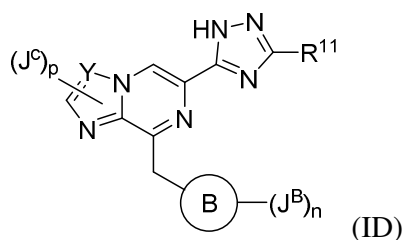


15

o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante. Los valores de las variables en la Fórmula IC, la Fórmula IIC,

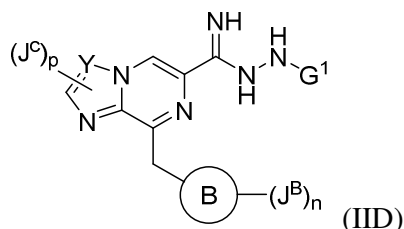
20 $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto.

[0057] En el primer aspecto, una cuarta forma de realización es un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula ID:



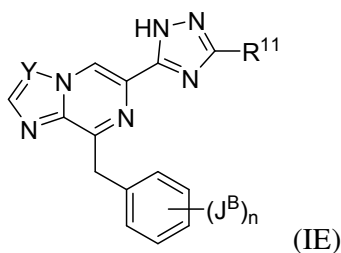
o una sal del mismo. El proceso comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IID:

5



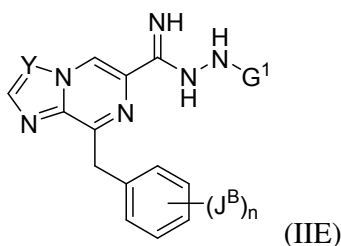
o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante. En esta forma de realización, Y en la Fórmula ID y la Fórmula IID es N o C; y los valores de las otras variables en la Fórmula ID, la Fórmula IID, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto.

[0058] En el primer aspecto, una quinta forma de realización es un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IE:



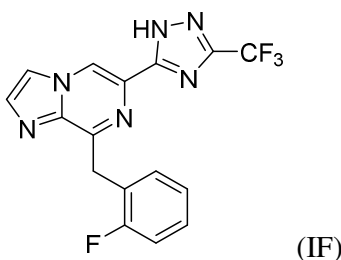
o una sal del mismo. El proceso comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIE:

20

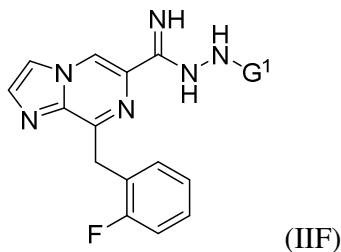


o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante. En esta forma de realización, los valores de las variables en la Fórmula IE, la Fórmula IIE, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera y/o cuarta forma de realización del primer aspecto.

[0059] En el primer aspecto, una sexta forma de realización es un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IF:



o una sal del mismo. El proceso comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIF:

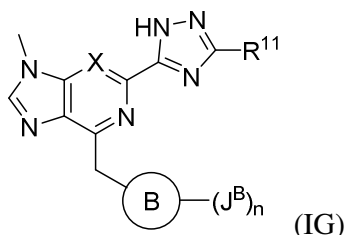


o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante. En esta forma de realización, R^{11} es CF_3 y los valores de las otras

variables en la Fórmula IIF, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto.

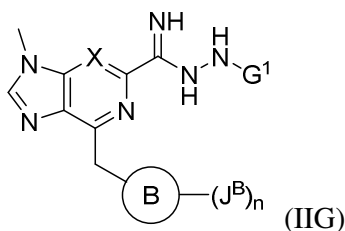
[0060] En el primer aspecto, una séptima forma de realización es un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IG:

5



o una sal del mismo. El proceso comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIG:

10

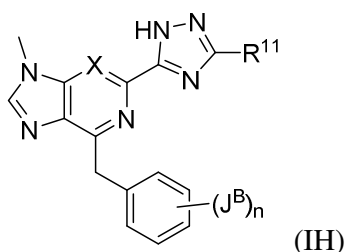


o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante. En esta forma de realización, X es C o N; y los valores de las otras variables en la Fórmula IG, la Fórmula IIG, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto.

15

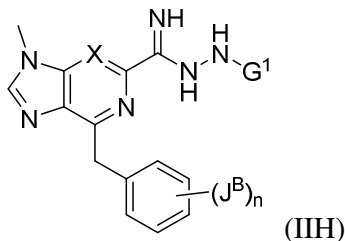
[0061] En el primer aspecto, una octava forma de realización es un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IH:

20



o una sal del mismo. El proceso comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIH:

5

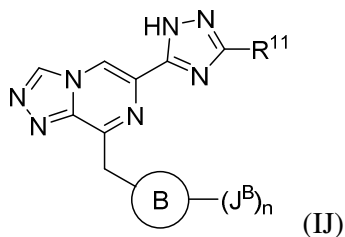


o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante. En esta forma de realización, los valores de las variables en la Fórmula

10 IIH, la Fórmula IIH, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera y/o séptima forma de realización del primer aspecto.

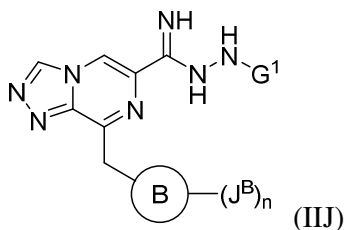
[0062] En el primer aspecto, una novena forma de realización es un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IIJ:

15



o una sal del mismo. El proceso comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIJ:

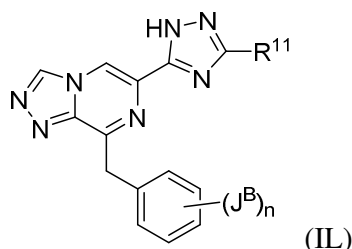
20



o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante. En esta forma de realización, los valores de las variables en la Fórmula IJ, la Fórmula IIJ, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y

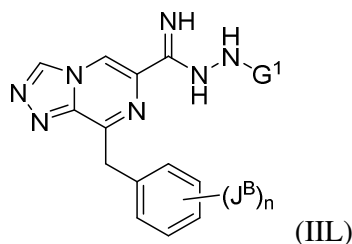
5 $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto.

[0063] En el primer aspecto, una décima forma de realización es un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IL:



10

o una sal del mismo. El proceso comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIL:



15

o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante. En esta forma de realización, los valores de las variables en la Fórmula IL, la Fórmula IIL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y

20 $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto.

[0064] En el primer aspecto, una undécima forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IG, IJ o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, séptima o novena forma de realización del primer aspecto. El anillo B en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC,

25 ID, IID, IG, IIG, IJ y IIJ es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, que contiene 1 o

2 átomos de nitrógeno en el anillo y los valores de las otras variables son como se definen para la primera, cuarta y/o séptima forma de realización del primer aspecto.

[0065] En el primer aspecto, una duodécima forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG,

5 IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto. J^B , J^C , p y R^{11} en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IJJ, IL y IIL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ se definen adicionalmente de la siguiente manera:

10 J^B es en forma independiente halo o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 3 instancias de halo;

cada J^C , cuando está presente, se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo, -CN, y C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido en forma independiente con hasta 3 instancias de halo;

15 p, cuando está presente, es 1 o 2;

R^{11} es H, $-NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)R^{15a}$, -CN, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{15} , C_{2-6} alquenoilo opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-2 instancias de R^{b2} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-2 instancias de R^{b2} ; C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-5 instancias de R^{15} , fenilo opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{15} , heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{15} , C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{15} o heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de R^{15} ;

25 donde cada heteroarilo de 5 o 6 miembros y cada heterociclilo de 3-8 miembros contiene hasta 3 heteroátomos en el anillo seleccionados en forma independiente entre N, O o S;

R^{15} es halo, $-OR^{b2}$, $-SR^{b2}$, $-NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-NR^{b2}C(O)OR^{b2}$, $-OC(O)NR^{a2}R^{b2}$, C_{2-4} alquenoxi, C_{3-8} cicloalquilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3-10 miembros; donde cada anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros y cada heterociclilo de 3-10 miembros contiene hasta 3 heteroátomos en el anillo seleccionados en forma independiente entre N, O o S;

30 R^{15a} es C_{3-8} cicloalquilo, fenilo, heterociclilo de 5-6 miembros o de 3-10 miembros; donde cada anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros y cada heterociclilo de 3-10 miembros

contiene hasta 3 heteroátomos en el anillo seleccionados en forma independiente entre N, O o S; y

R^{a2} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} haloalquilo; y

R^{b2} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} haloalquilo.

- 5 Los valores de las otras variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IHH, IJ, IJJ, IL y IIL, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera, cuarta, séptima y/o undécima forma de realización del primer aspecto.
- [0066] En el primer aspecto, una decimotercera forma de realización es un proceso para
10 preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto. R^{11} en las Fórmulas IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ y IL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ es $-NR^{a2}R^{b2}$, C_{1-6} alquilo opcionalmente
15 sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de halo, heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de halo, o C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de halo. J^B y J^C son como se definen para la duodécima forma de realización del primer aspecto. Los valores de las otras variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF,
20 IIF, IG, IIG, IH, IHH, IJ, IJJ, IL y IIL, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera, cuarta y/o séptima forma de realización del primer aspecto.
- [0067] En el primer aspecto, una decimocuarta forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID,
25 IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto. R^{11} en las Fórmulas IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ y IL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido en forma independiente con 0-3 instancias de halo. J^B y J^C son como se definen para la
30 duodécima forma de realización del primer aspecto. Los valores de las otras variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IHH, IJ, IJJ, IL y IIL, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera, cuarta y/o séptima forma de realización del primer aspecto.

[0068] En el primer aspecto, una decimoquinta forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto. R¹¹ en las Fórmulas IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ y IL, R¹¹C(O)OH, R¹¹C(O)X', R¹¹C(S)X', R¹¹C(O)OE', R¹¹C(O)SR', y R¹¹C(O)O'' es CF₃. J^B y J^C son como se definen para la duodécima forma de realización del primer aspecto. Los valores de las otras variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IJJ, IL y IIL, R¹¹C(O)X', R¹¹C(S)X', R¹¹C(O)OE', R¹¹C(O)SR', y R¹¹C(O)O'' son como se definen para la primera, cuarta y/o séptima forma de realización del primer aspecto.

[0069] En el primer aspecto, una decimosexta forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto. G¹ en las Fórmulas IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IJJ y IIL es un grupo protector de amino carbamato, grupo protector de amino amida, o grupo protector de amino sulfonilo. Los valores de las otras variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IJJ, IL y IIL, R¹¹C(O)OH, R¹¹C(O)X', R¹¹C(S)X', R¹¹C(O)OE', R¹¹C(O)SR', y R¹¹C(O)O'' son como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta y/o decimoquinta forma de realización del primer aspecto.

[0070] En el primer aspecto, una decimoséptima forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto. G¹ en las Fórmulas IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IJJ y IIL es tert-butoxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo (Troc), benciloxycarbonilo (Cbz), 9-Fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), metilsulfonilo, p-toluensulfonilo (Tos), 4-nitrobencensulfonilo (NOSilo), 2-nitrobencensulfonilo, p-bromobencensulfonilo (Brosilo), trifluoroacetilo, acetilo o benzoilo. Los valores de las otras variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IJJ, IL y IIL, R¹¹C(O)OH, R¹¹C(O)X', R¹¹C(S)X', R¹¹C(O)OE', R¹¹C(O)SR', y R¹¹C(O)O'' son como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta y/o decimoquinta forma de realización del primer aspecto.

- [0071] En el primer aspecto, una decimoctava forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer
- 5 aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IIJ, IIL o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OE'$, donde $-OE'$ es $-O-(C_{1-6}alquilo)$, $-O-(C_{1-6} haloalquilo)$, $-O-$ (fenilo), $-O-(heteroarilo)$, $-O-(heterociclilo)$, donde fenilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 6 grupos seleccionados en forma independiente entre
- 10 halo, ciano, nitro, oxo, SO_3H , y $SO_3C_{1-6}alquilo$. Los valores de las otras variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IIJ, IL y IIL son como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta y/o decimoséptima forma de realización del primer aspecto.
- 15 [0072] En el primer aspecto, una decimonovena forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la
- 20 Fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IIJ, IIL o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OE'$, donde $-OE'$ es $-O-(C_{1-6} haloalquilo)$. Los valores de las otras variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IIJ, IL y IIL son como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta y/o decimoséptima forma de
- 25 realización del primer aspecto.
- [0073] En el primer aspecto, una vigésima forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto, que
- 30 comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IIJ, IIL o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OE'$, donde $-OE'$ es $-O-(CH_2CF_3)$, $-O-(nitrofenilo)$ (por ejemplo, 2 o 4-nitrofenilo), $-O-(dinitrofenilo)$ (por ejemplo 2,4-dinitrofeniléster), $-O-(triclorofenilo)$ (por ejemplo, 2,4,5-triclorofenilo), $-O-(pentafluorofenilo)$, $-O-(sulfo-tetrafluorofenilo)$ (por ejemplo, 4-sulfo-

2,3,5,6-tetrafluorofenilo), -O-(succinimidilo), -O-(benzotriazol), -O-(7-azabenzotriazol), -O-(ftalimidilo), -O-(5-norborneno-endo-2,3-dicarboxiimida), o -O-(sulfo-succinimidilo). Los valores de las otras variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IJJ, IL y IIL son como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta y/o decimoséptima forma de realización del primer aspecto.

[0074] En el primer aspecto, una vigesimoprimera forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IJJ, IIL o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)O''$, donde R'' es $N=CR^{11b}R^{11c}$, $P(O)(OH)_2$, o $PH(O)OH$. Los valores de las otras variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IJJ, IL y IIL son como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta y/o decimoséptima forma de realización del primer aspecto.

[0075] En el primer aspecto, una vigesimosegunda forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IJJ, IIL o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$ en presencia de un agente activante. Los valores de las otras variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IJJ, IL y IIL son como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta y/o decimoséptima forma de realización del primer aspecto.

[0076] En el primer aspecto, una vigesimotercera forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IJJ, IIL o una sal del mismo, en presencia de

una base, con $R^{11}C(O)OH$ en presencia de un agente activante, donde el agente activante es una carbodiimida, un uronio, un fosfonio, 2-alkuil-1-alkuilcarbonil-1,2-dihidroquinolina, 2-alcóxi-1-alcóxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, cianohidroxiiminoacetato de etilo (Oxime®), o cloroformiato de alquilo. Los valores de las otras variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IJJ, IL y IIL son como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta y/o decimoséptima forma de realización del primer aspecto.

[0077] En el primer aspecto, una vigesimocuarta forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IJJ, IIL o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)SR'$, donde $-SR'$ es $-S-(arilo)$, $-S-(C_{1-20}alquilo)$, o $-S-(heteroarilo)$. Los valores de las otras variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IJJ, IL y IIL son como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta y/o decimoséptima forma de realización del primer aspecto.

[0078] En el primer aspecto, una vigesimoquinta forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IJJ, IIL o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)SR'$, donde $-SR'$ es $-S-(etilo)$, $-S-(dodecilo)$, $-S-(p-clorofenilo)$, o $-S-(2-benzotiazolilo)$. Los valores de las otras variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IJJ, IL y IIL son como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta y/o decimoséptima forma de realización del primer aspecto.

[0079] En el primer aspecto, una vigesimosexta forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la

Fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IIJ, IIL o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante, donde la base se selecciona entre el grupo que consiste en trialkilamina, un carbonato, un fosfazeno, 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), guanidina, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, piridina opcionalmente sustituida o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABCO), o en una forma de realización específica la base se selecciona entre el grupo que consiste en trialkilamina, un fosfazeno, 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), guanidina, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, piridina opcionalmente sustituida o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABCO). Los valores de las variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IIJ, IL y IIL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta y/o vigesimoquinta forma de realización del primer aspecto.

[0080] En el primer aspecto, una vigésimo séptima forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IIJ, IIL o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante, donde la base es 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Los valores de las variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IIJ, IL y IIL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta y/o vigesimoquinta forma de realización del primer aspecto.

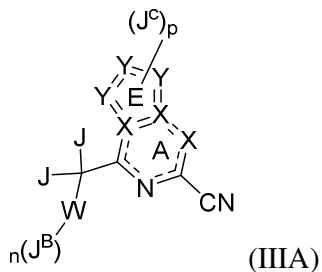
[0081] En el primer aspecto, una decimoctava forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera,

cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar la séptima, octava, novena o décima forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IIJ, IIL o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante, donde la base es DABCO. Los valores de las variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IIJ, IL y IIL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, y $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta y/o vigesimoquinta forma de realización del primer aspecto.

[0082] En el primer aspecto, una vigesimonovena forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava novena o décima forma de realización del primer aspecto. El proceso comprende además retirar el grupo protector de amidrazona de ser necesario después de la reacción del compuesto amidrazona con un ácido carboxílico, haluro de ácido, haluro de tioacilo, éster activado, tioéster o anhídrido de ácido haciendo reaccionar el producto de la reacción con un agente de desprotección de amidrazona. Los valores de las variables en las Fórmulas IA, IIA, IB, IIB, IC, IIC, ID, IID, IE, IIE, IF, IIF, IG, IIG, IH, IIH, IJ, IIJ, IL y IIL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)O''$, y la base son como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima y/o vigesimoctava forma de realización del primer aspecto.

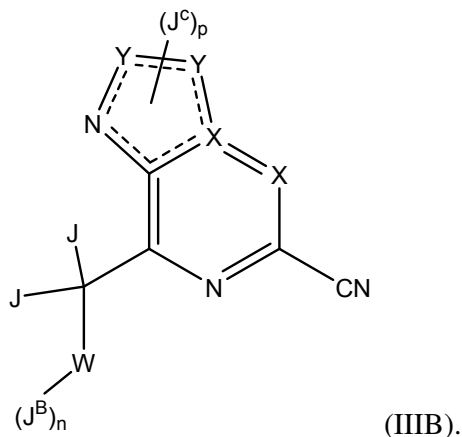
[0083] En el primer aspecto, una trigésima forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA o una sal del mismo como se describe en la primera forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante. El

compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA o una sal del mismo se prepara por medio de un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIIA:

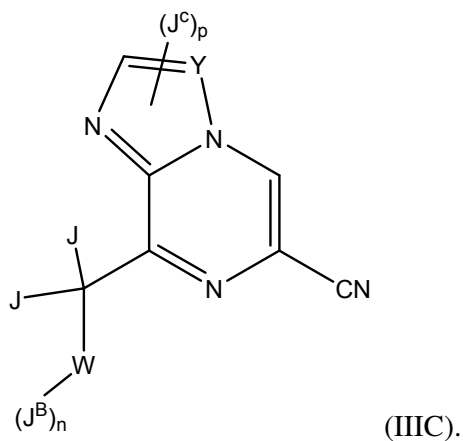


o una sal del mismo,

- 5 **[0084]** en primer lugar con una segunda base y en segundo lugar con un compuesto de Fórmula H_2NNHG^1 en un solvente de reacción. Los valores de las variables en las Fórmulas IA, IIA, IIIA, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)O''$, y H_2NNHG^1 son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto. En una forma de realización, el compuesto representado por la Fórmula IIIA o una sal del mismo
- 10 es un compuesto de Fórmula IIIB:

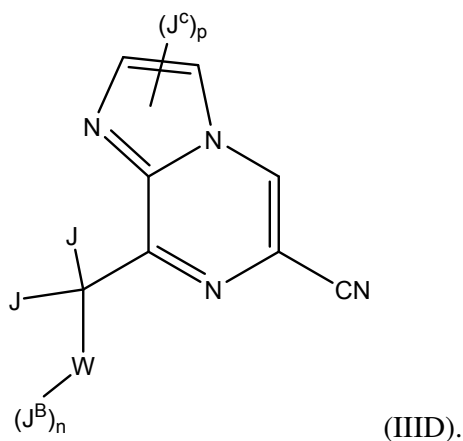


- Los valores de las variables en las Fórmulas IA, IIA, IIIB, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)O''$, y H_2NNHG^1 son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto. En una forma de realización, el compuesto
- 15 representado por la Fórmula IIIA o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IIIC:



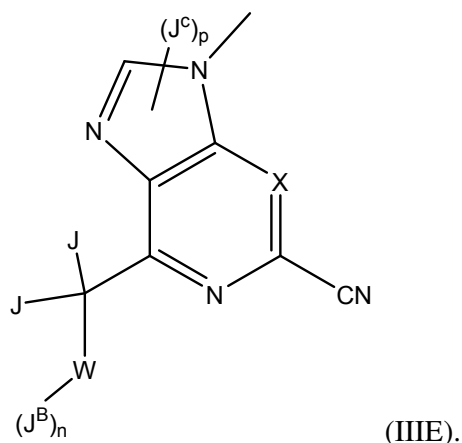
Los valores de las variables en las Fórmulas IA, IIA, IIIC, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)O''$, y H_2NNHG^1 son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto. En un aspecto, el compuesto representado

5 por la Fórmula IIIA o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IIID:



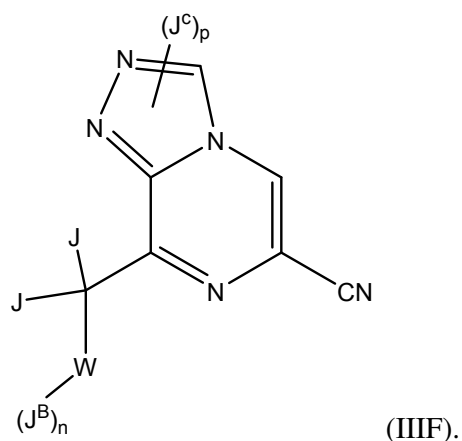
Los valores de las variables en las Fórmulas IA, IIA, IIID, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)O''$, y H_2NNHG^1 son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto. En un aspecto, el compuesto representado

10 por la Fórmula IIIA o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IIIE:



Los valores de las variables en las Fórmulas IA, IIA, IIIE, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)O''$, y H_2NNHG^1 son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto. En un aspecto, el compuesto representado

5 por la Fórmula IIIA o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IIIF:



Los valores de las variables en las Fórmulas IA, IIA, IIIF, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)O''$, y H_2NNHG^1 son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto. En algunas formas de realización, para la

10 fórmula IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IIIE o IIIF descrita precedentemente, W es un anillo B que es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo. Más específicamente, W es un fenilo. En algunas formas de realización, para la

fórmula IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IIIE o IIIF descrita precedentemente, J^B es en forma independiente halo o C1-6 alquilo opcionalmente sustituido con hasta 3 instancias de halo;

15 cada J^C , cuando está presente, se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo, -CN, y C1-4 alquilo opcionalmente sustituido en forma independiente con hasta 3 instancias de halo; y p, cuando está presente, es 1 o 2.

[0085] En el primer aspecto, una trigésimoprimera forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA o una sal del mismo como se describe en la primera forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante. El compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA o una sal del mismo se prepara como se describe en la trigésima forma de realización, que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula IIIA en primer lugar con una segunda base y en segundo lugar con un compuesto de Fórmula H_2NNHG^1 en un solvente de reacción, donde el solvente de reacción es un alcohol. Los valores de las variables en las Fórmulas IA, IIA, IIIA, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)O''$, y H_2NNHG^1 son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto.

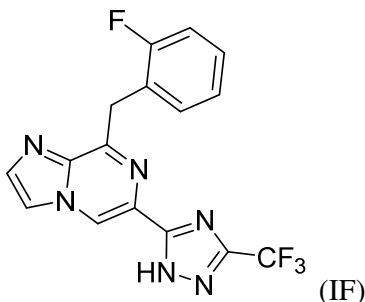
[0086] En el primer aspecto, una trigésimo segunda forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA o una sal del mismo como se describe en la primera forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante. El compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA o una sal del mismo se prepara como se describe en la trigésima forma de realización, que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula IIIA en primer lugar con una segunda base y en segundo lugar con un compuesto de Fórmula H_2NNHG^1 en un solvente de reacción, donde el solvente de reacción es MeOH. Los valores de las variables en las Fórmulas IA, IIA, IIIA, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)O''$, y H_2NNHG^1 son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto.

[0087] En el primer aspecto, una trigésimo tercera forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA o una sal del mismo como se describe en la primera forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante. El compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA o una sal del mismo se prepara como se describe en la trigésima, trigésimo primera, trigésimo segunda

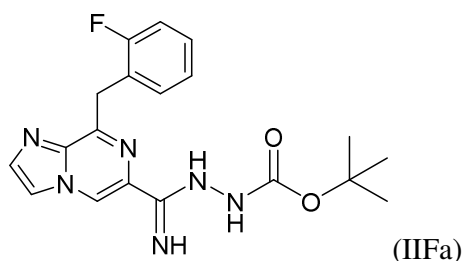
forma de realización, que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula IIIA en primer lugar con una segunda base y en segundo lugar con un compuesto de Fórmula H_2NNHG^1 en el solvente de reacción, donde la segunda base es NaOMe. Los valores de las variables en las Fórmulas IA, IIA, IIIA, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)O''$, y H_2NNHG^1 son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto.

[0088] En el primer aspecto, una trigésimo cuarta forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA o una sal del mismo como se describe en la primera forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA o una sal del mismo, en presencia de una base, con $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, o $R^{11}C(O)O''$, donde si se usa $R^{11}C(O)OH$, también está presente un agente activante. El compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIA o una sal del mismo se prepara como se describe en la trigésima, trigésimo primera, trigésimo segunda, o trigésimo tercera forma de realización, el compuesto de Fórmula H_2NNHG^1 es $H_2NNHC(O)OC(CH_3)_3$, $H_2NNHC(O)OCH_2CCl_3$, $H_2NNHC(O)Obencilo$, $H_2NNHC(O)OCH_2(9\text{-fluorenilo})$, $NH_2NHSO_2CH_3$, $NH_2NHSO_2(p\text{-tolueno})$, $NH_2NHSO_2(4\text{-nitrofenilo})$, $NH_2NHSO_2(2\text{-nitrofenilo})$, $NH_2NHSO_2(4\text{-bromofenilo})$, $NH_2NHC(O)CF_3$, $H_2NNHC(O)fenilo$ o $H_2NNHC(O)CH_3$. Los valores de las variables en las Fórmulas IA, IIA, IIIA, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ y $R^{11}C(O)O''$ son como se definen para la primera forma de realización del primer aspecto.

[0089] En el primer aspecto, una trigésimo quinta forma de realización es un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IF:



o una sal del mismo. El proceso comprende hacer reaccionar una amidrazona representada por la Fórmula IIFa:



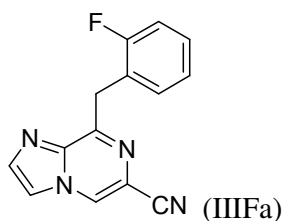
o una sal de la misma, en presencia de una base, con $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CF}_3$.

- 5 **[0090]** En el primer aspecto, una trigésimo sexta forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IF o una sal del mismo como se describe en la trigésimo quinta forma de realización del primer aspecto. La base es DABCO.

- [0091]** En el primer aspecto, una trigésimo séptima forma de realización es un proceso para
10 preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IF o una sal del mismo como se describe en la trigésimo quinta o trigésimo sexta forma de realización del primer aspecto. El proceso comprende además purificar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido de fórmula IF por cristalización.

- [0092]** En el primer aspecto, una trigésimo octava forma de realización es un proceso para
15 preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IF o una sal del mismo como se describe en la trigésimo quinta o trigésimo sexta forma de realización del primer aspecto. El proceso comprende además purificar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido de fórmula IF por cristalización, donde la cristalización se realiza agregando n-heptano a la mezcla de reacción una vez completa la reacción entre el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIFa y $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CF}_3$.
20

- [0093]** En el primer aspecto, una trigésimo novena forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IF o una sal del mismo como se describe en la trigésimo quinta, trigésimo sexta, trigésimo séptima o trigésimo octava forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el
25 compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIFa o una sal del mismo, en presencia de una base, con $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CF}_3$. El compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIFa o una sal del mismo se prepara por medio de un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIIFa:



o una sal del mismo, en primer lugar con una segunda base y en segundo lugar con un compuesto de $\text{H}_2\text{NNHC(O)OC(CH}_3)_3$ en un solvente de reacción.

- [0094]** En el primer aspecto, una cuadragésima forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IF o una sal del mismo como se describe en la trigésimo quinta, trigésimo sexta, trigésimo séptima o trigésimo octava forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIFa o una sal del mismo, en presencia de una base, con $\text{CF}_3\text{C(O)OCH}_2\text{CF}_3$. El compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIFa o una sal del mismo se prepara por medio de un proceso como se describe en la trigésimo novena forma de realización, que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula IIIFa o una sal del mismo en primer lugar con la segunda base y en segundo lugar con $\text{H}_2\text{NNHC(O)OC(CH}_3)_3$ en un solvente de reacción, donde el solvente de reacción es un alcohol.
- [0095]** En el primer aspecto, una cuadragésimo primera forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IF o una sal del mismo como se describe en la trigésimo quinta, trigésimo sexta, trigésimo séptima o trigésimo octava forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIFa o una sal del mismo, en presencia de una base, con $\text{CF}_3\text{C(O)OCH}_2\text{CF}_3$. El compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIFa o una sal del mismo se prepara por medio de un proceso como se describe en la trigésimo novena forma de realización, que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula IIIFa o una sal del mismo en primer lugar con la segunda base y en segundo lugar con $\text{H}_2\text{NNHC(O)OC(CH}_3)_3$ en un solvente de reacción, donde el solvente de reacción es MeOH.

- [0096]** En el primer aspecto, una cuadragésimo segunda forma de realización es un proceso para preparar el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IF o una sal del mismo como se describe en la trigésimo quinta, trigésimo sexta, trigésimo séptima o trigésimo octava forma de realización del primer aspecto, que comprende hacer reaccionar el compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIFa o una sal del mismo, en presencia

de una base, con $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CF}_3$. El compuesto amidrazona representado por la Fórmula IIFa o una sal del mismo se prepara por medio de un proceso como se describe en la trigésimo novena, cuadragésima o cuadragésimo primera forma de realización, que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula IIIFa o una sal del mismo en primer lugar con la segunda base y en segundo lugar con $\text{H}_2\text{NNHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ en el solvente de reacción, donde la segunda base es NaOMe.

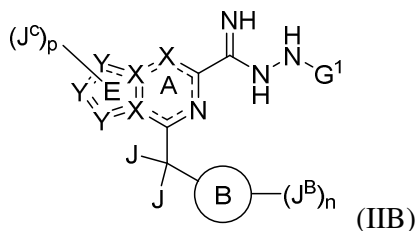
[0097] Puede usarse cualquier solvente orgánico adecuado para las reacciones descritas en la presente. Los ejemplos de solventes incluyen, de manera no limitante, dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM), dicloroetano, tetrahidrofurano (THF), dimetilacetamida (DMA), acetato de etilo, acetato de isopropilo (IPAC), metanol, etanol, acetonitrilo, acetona etc.

[0098] En una forma de realización, la reacción entre el compuesto amidrazona y $\text{R}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{R}^{11}\text{C}(\text{O})\text{X}'$, $\text{R}^{11}\text{C}(\text{S})\text{X}'$, $\text{R}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OE}'$, $\text{R}^{11}\text{C}(\text{O})\text{SR}'$, o $\text{R}^{11}\text{C}(\text{O})\text{O}''$ se realiza en IPAC.

[0099] En algunas formas de realización, el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido representado por la Fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL o una sal del mismo se purifica por cristalización. En una forma de realización, la cristalización se realiza agregando un cosolvente a una solución que comprende el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido. Como se lo utiliza en la presente, un “cosolvente” hace referencia a un solvente en el cual el compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido es insoluble o tiene baja solubilidad. Los ejemplos de cosolventes incluyen, de manera no limitante, heptano, hexano, ciclohexano, tolueno, etc.

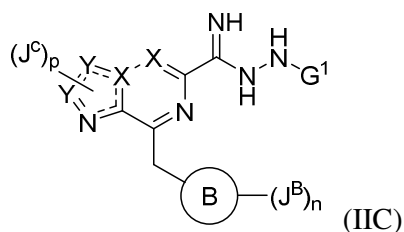
COMPUESTOS DE LA INVENCION

[00100] En una segunda forma de realización del segundo aspecto, el compuesto se representa por medio de la Fórmula IIB:



o una sal del mismo, donde los valores de las variables son como se definen para la primera forma de realización del segundo aspecto.

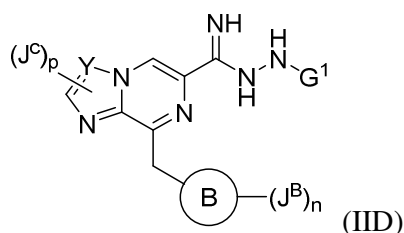
[00101] En una tercera forma de realización del segundo aspecto, el compuesto se representa por medio de la Fórmula IIC:



o una sal del mismo, donde los valores de las variables son como se definen para la primera forma de realización del segundo aspecto.

[00102] En una cuarta forma de realización del segundo aspecto, el compuesto se

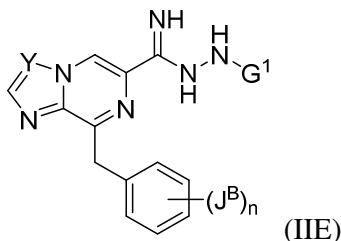
5 representa por medio de la Fórmula IID:



o una sal del mismo, donde Y es N o C; y los valores de las otras variables son como se definen para la primera forma de realización del segundo aspecto.

[00103] En una quinta forma de realización del segundo aspecto, el compuesto se

10 representa por medio de la Fórmula IIE:

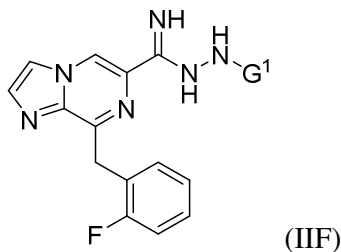


o una sal del mismo,

donde los valores de las variables son como se definen para la primera y/o cuarta forma de realización del segundo aspecto.

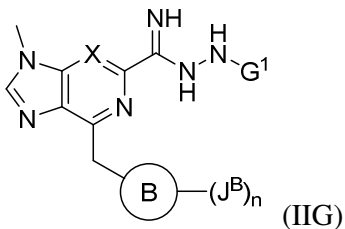
15 **[00104]** En una sexta forma de realización del segundo aspecto, el compuesto se

representa por medio de la Fórmula IIF:



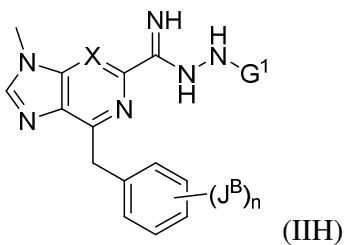
o una sal del mismo, donde los valores de las variables son como se definen para la primera forma de realización del segundo aspecto.

[00105] En una séptima forma de realización del segundo aspecto, el compuesto se representa por medio de la Fórmula IIG:



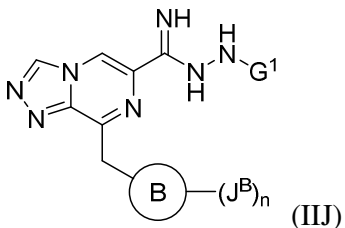
o una sal del mismo, donde X es C o N; y los valores de las otras variables son como se definen para la primera forma de realización del segundo aspecto.

[00106] En una octava forma de realización del segundo aspecto, el compuesto se representa por medio de la Fórmula IIH:



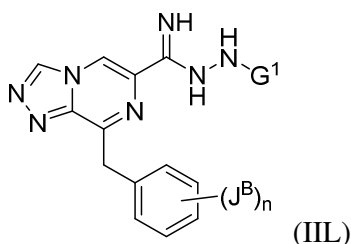
o una sal del mismo, donde los valores de las variables son como se definen para la primera y/o séptima forma de realización del segundo aspecto.

[00107] En una novena forma de realización del segundo aspecto, el compuesto se representa por medio de la Fórmula IIJ:



o una sal del mismo, donde los valores de las variables son como se definen para la primera forma de realización del segundo aspecto.

[00108] En una décima forma de realización del segundo aspecto, el compuesto se representa por medio de la Fórmula IIL:



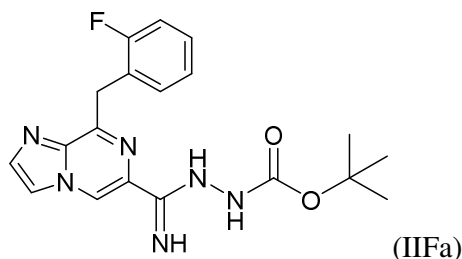
o una sal del mismo,

donde los valores de las variables son como se definen para la primera forma de realización del segundo aspecto.

- 5 **[00109]** En una undécima forma de realización del segundo aspecto, el compuesto se representa por medio de la fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIG, IIJ o una sal del mismo, donde el anillo B es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo; y donde los valores de las otras variables son como se definen para la primera, cuarta y/o séptima forma de realización del segundo aspecto.
- 10 **[00110]** En una duodécima forma de realización del segundo aspecto, el compuesto se representa por medio de la fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IIJ, IIL o una sal del mismo, donde
- JB es en forma independiente halo o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con hasta 3 instancias de halo;
- 15 cada JC, cuando está presente, se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, halo, -CN, o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido en forma independiente con hasta 3 instancias de halo; y
- p, cuando está presente, es 1 o 2; y
- donde los valores de las otras variables son como se definen para la primera, cuarta, séptima y/o undécima forma de realización del segundo aspecto.
- 20 **[00111]** En una decimotercera forma de realización del segundo aspecto, el compuesto se representa por medio de la fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IIJ, IIL o una sal del mismo, donde G¹ es un grupo protector de amino carbamato, grupo protector de amino amida, o grupo protector de amino sulfonilo; y donde los valores de las otras variables son
- 25 como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima y/o duodécima forma de realización del segundo aspecto.
- [00112]** En una decimocuarta forma de realización del segundo aspecto, el compuesto se representa por medio de la fórmula IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IIJ, IIL o una sal del mismo, donde G¹ es tert-butoxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc),
- 30 benciloxicarbonilo (Z), 9-Fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), metilsulfonilo, p-toluensulfonilo

(Tos), 4-nitrobencensulfonilo (NOSilo), 2-nitrobencensulfonilo, p-bromobencensulfonilo (Brosilo), trifluoroacetilo, acetilo o benzoilo; y donde los valores de las otras variables son como se definen para la primera, cuarta, séptima, undécima y/o duodécima forma de realización del segundo aspecto.

- 5 **[00113]** En una decimoquinta forma de realización del segundo aspecto, el compuesto se representa por medio de la Fórmula IIFa:



o una sal del mismo.

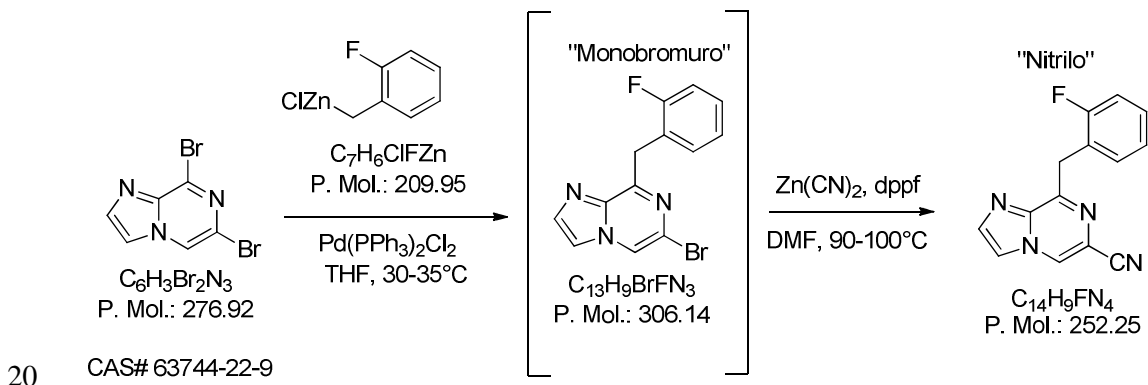
10

EJEMPLOS

- [00114]** Todas las referencias provistas en los Ejemplos se incorporan a modo de referencia. Como se los utilizia en la presente, todas las abreviaturas, símbolos y convenciones son consistentes con los usados en la literatura científica actual. Véase, por ejemplo Janet S. Dodd, ed., The ACS Stile Guide: A Manual for Authors and Editors, 2^{da} Ed., lavandoton, D.C.: American Chemical Society, 1997, incorporado a la presente en su totalidad a modo de referencia.
- 15

Ejemplo 1.

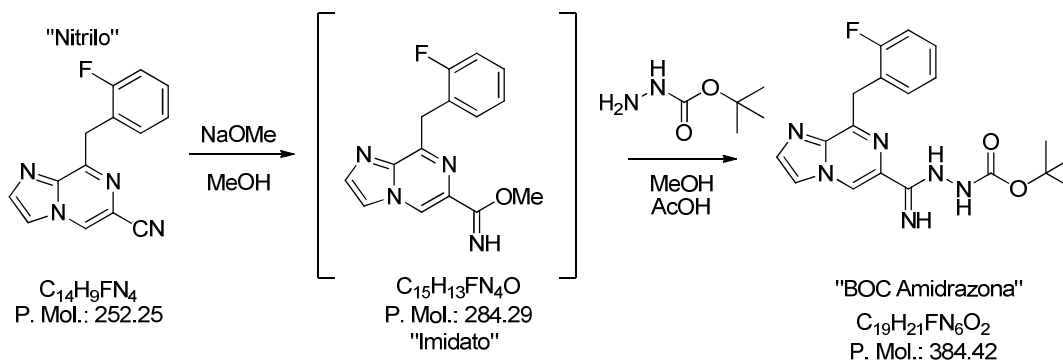
Síntesis de 8-(2-Fluorobencil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carbonitrilo (Nitrilo)



El compuesto del título se sintetizó en 2 pasos de acuerdo con un procedimiento de literatura de patente (WO2015/187470A1) como un sólido amarillo (0,60 g, 39% de rendimiento al

cabo de 2 pasos). ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ (ppm) 9,09 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 4,60 (s, 2 H).

5 **Síntesis de 2-((8-(2-fluorobencil)imidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)(imino)metil)hidrazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (BOC-Amidrazona)**



Se cargó 1 mol (252,25g) del compuesto Nitrilo en un reactor cilíndrico de 2L equipado con un agitador mecánico, seguido por metanol seco (1,5L). Se agitó a 120-140 RPM para dar una suspensión granulada ocre. A la suspensión se agregó metóxido de sodio en metanol

10 5mol% (100 mL de solución 0,5M) a temperatura ambiente. La temperatura de la camisa del reactor se ajustó a 18 °C y la mezcla se agitó bajo nitrógeno hasta que el análisis por HPLC indicó una conversión completa al intermediario imidato de metilo (LC-MS: 100A% MH^+ 285). Luego se agregó 1,03eq de carbazato de *t*-butilo (136g) en porciones durante 15 min. La temperatura descendió a 9,2 °C y se agregó ácido acético (0,1 eq., 5,7 mL) lentamente

15 mediante una jeringa a través de un septum. La temperatura de la mezcla de reacción lentamente aumentó desde 11,2 °C hasta 17,2 °C, para dar una solución traslúcida color café. La temperatura de la camisa del reactor se elevó a 18 °C y se aumentó la velocidad de agitación a 165 RPM. Luego de 1h, se formó una suspensión amarilla muy espesa (temperatura de la mezcla de reacción ~ 21 °C). Luego se agregó más MeOH seco (550 mL).

20 Después de ~24h, el análisis por LC-MS indicó una conversión completa a la BOC-Amidrazona (MH^+ 385) sin imidato de metilo detectable por LC-MS. La suspensión se enfrió a 8-10°C y se agregó 0,06 eq. de NaOH acuoso 1M (60 mL), seguido por NaCl acuoso saturado (150 mL) y agua desionizada (200 mL). La mezcla resultante se agitó durante varias horas, antes de ajustar el pH a 8-9 con carbonato de sodio acuoso 10%. La mezcla resultante

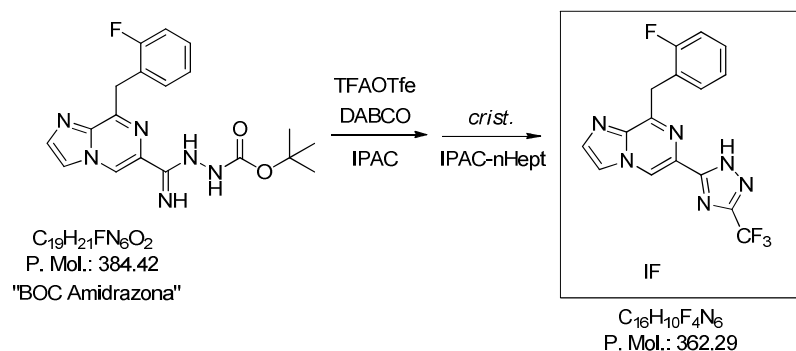
25 luego se diluyó con agua (250 mL) y se filtró sobre una frita de vidrio de porosidad media de 2L, se lavó con agua desionizada (3 x 300 mL), y se secó por succión en el filtro durante ~45 min. La almohadilla húmeda se lavó con *n*-heptano (4 x 200 mL) y se secó por succión en el

filtro durante 1h, luego se secó hasta peso constante en un horno de secado al vacío a 40 °C . El producto se obtuvo como un material polvoriento amarillo claro 358,86 g (93%). Pf (desc.) 181 °C. HPLC (RP) [240 nm]: 99,8 A%. MS: MH+ 385 (100%).

¹H-RMN (D₆-DMSO): δ ppm 1,47 (s, 9 H), 4,56 (s, 2 H), 6,34 (s, 2 H), 7,12 (t, *J*=7,48 Hz, 1 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 1 H), 7,42 (t, *J*=7,63 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 9,00 - 9,09 (m, 1 H), 9,13 (br s, 1 H).

¹³C-RMN (D₆-DMSO): δ ppm 28,15, 31,91, 78,44, 115,04, 116,28, 116,50, 124,14, 124,37, 128,56, 131,58, 131,79, 135,40, 139,09, 142,53, 149,66, 152,87, 160,39.

10 **Síntesis de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (compuesto IF).**



15 Se cargaron 50 mmol (19,22g) de la BOC-Amidrazona y 2,2 eq. de DABCO (12,34g) en un recipiente con forma de pera de 500ml con una barra de agitación magnética. Luego se agregó acetato de isopropilo (300 mL) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 2 min a temperatura ambiente, para dar una suspensión fluida blanca. A la suspensión se agregó 2,2,2-trifluoroacetato de trifluoroetilo (TFAOTfe o CF₃C(=O)OCH₂CF₃, 2,5 eq., 25g), y la

20 suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta que el análisis por HPLC Y LC-MS mostró una conversión completa del material de partida. La suspensión resultante se lavó en forma secuencial con bicarbonato de sodio acuoso saturado, cloruro de sodio acuoso saturado y agua destilada. La fase orgánica se filtró sobre un tapón corto de gel de sílice / celite y se concentró hasta un volumen mínimo (~50-70 mL) en el Rotavap (temp. del baño

25 de agua: 45-50 °C). La suspensión caliente se diluyó inmediatamente con n-heptano (150 mL), se agitó durante 2 horas enfriando lentamente a 20°, y luego se agitó durante otras 2 horas a 5°, y se filtró. La almohadilla húmeda se lavó con n-heptano (2x50 mL) y se secó en

un horno de secado al vacío hasta peso constante. El producto se obtuvo como un polvo color blanco nieve 16,7 g (92%) . Pf (desc.) 196 °C. HPLC (RP) [240 nm]: 99,8 A%. MS: MH+ 363 (100%).

5 ^1H -RMN (D_6 -DMSO): δ ppm 4,60 (s, 2 H) 7,05 - 7,11 (m, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 7,43 (br t, $J=7,63$ Hz, 1 H) 7,84 -7,87 (m, 1 H) 8,23 - 8,27 (m, 1 H) 9,44 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 15,43 (br s, 1 H).

^{13}C -RMN (D_6 -DMSO): δ ppm 160,90, 158,95, 154,13, 152,73, 152,43, 151,76, 138,89, 135,50, 130,91, 130,87, 128,34, 128,27, 126,39, 124,11, 124,02, 122,47, 120,33, 119,12, 118,18, 116,68, 116,04, 115,01, 114,84, 31,64, 31,61.

10 ^{19}F -RMN (D_6 -DMSO): δ ppm -116,96, -63,93.

[00115] Todas las referencias citadas en la presente se incorporan expresamente a modo de referencia en su totalidad.