

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 307 925**

(51) Int. Cl.:

<b>C07D 249/06</b> (2006.01)	<b>C07D 401/06</b> (2006.01)
<b>C07D 401/14</b> (2006.01)	<b>C07D 403/04</b> (2006.01)
<b>C07D 403/06</b> (2006.01)	<b>C07D 405/14</b> (2006.01)
<b>C07D 413/06</b> (2006.01)	<b>C07D 413/14</b> (2006.01)
<b>A61K 31/4192</b> (2006.01)	<b>A61K 31/422</b> (2006.01)
<b>A61K 31/4439</b> (2006.01)	<b>A61K 31/4523</b> (2006.01)
<b>A61K 31/496</b> (2006.01)	<b>A61K 31/497</b> (2006.01)
<b>A61K 31/501</b> (2006.01)	

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03721561 .3**(96) Fecha de presentación : **22.04.2003**(97) Número de publicación de la solicitud: **1501808**(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2005**(54) Título: **Antagonistas de los receptores de la taquiquinina.**(30) Prioridad: **26.04.2002 US 376121 P**  
**16.01.2003 US 440865 P**(73) Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**  
**Lilly Corporate Center**  
**Indianapolis, Indiana 46285, US**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2008**(72) Inventor/es: **Amegadzie, Albert, Kudzovi;**  
**Gardinier, Kevin, Matthew;**  
**Hembre, Erik, James;**  
**Hong, Jian, Eric;**  
**Jungheim, Louis, Nickolaus;**  
**Robertson, Michael, Alan y**  
**Savin, Kenneth, Allen**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2008**(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Antagonistas de los receptores de la taquiquinina.

5 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), composiciones de los mismos y usos de los mismos. Además, la presente invención se refiere a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I y los productos intermedios de los mismos.

**Antecedentes de la invención**

10 Las taquiquininas son una familia de péptidos que está ampliamente distribuida tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Estos péptidos ejercen un número de efectos biológicos actuando en los receptores de la taquiquinina. Hasta la fecha, se han caracterizado tres de tales receptores, incluyendo los subtipos NK-1, NK-2 y NK-3 del receptor de la taquiquinina.

15 El papel del subtipo de receptor NK-1 en numerosos trastornos del sistema nervioso central y de la periferia ha sido demostrado a fondo en la técnica. Por ejemplo, se cree que los receptores NK-1 desempeñan un papel en la depresión, en la ansiedad y en la regulación central de diversas funciones autónomas, así como cardiovasculares y respiratorias. Se cree los receptores NK-1 de la médula espinal desempeñan un papel en la transmisión del dolor, especialmente, del 20 dolor asociado con la migraña y la artritis. En la periferia, la activación de los receptores NK-1 ha estado implicada en numerosos trastornos, incluyendo diversos trastornos inflamatorios, asma y trastornos del tracto gastrointestinal y genitourinario.

25 Está cada vez más reconocido que los antagonistas selectivos de los receptores NK-1 serían útiles en el tratamiento de muchas enfermedades del sistema nervioso central y de la periferia. Aunque muchos de estos trastornos están siendo tratados por nuevas medicinas, todavía hay muchos defectos asociados con los tratamientos existentes. Por ejemplo, la clase más reciente de antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) son cada vez más prescritos para el tratamiento de la depresión; sin embargo, los ISRS tienen numerosos efectos secundarios, incluyendo náuseas, insomnio, ansiedad y disfunción sexual. Esto podría afectar significativamente a la 30 tasa de cumplimiento por parte del paciente. Como otro ejemplo, los tratamientos actuales de las náuseas y la emesis inducidas por la quimioterapia, tales como los antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub>, son ineficaces en el tratamiento de la emesis retardada. El desarrollo de antagonistas de los receptores NK-1, por tanto, aumentará considerablemente la capacidad para tratar tales trastornos más eficazmente. De este modo, la presente invención proporciona una clase de 35 potentes antagonistas no peptídicos de los receptores NK-1, composiciones que comprenden estos compuestos y usos de los mismos.

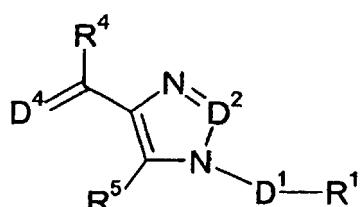
El documento EP 0 699 665 se refiere a derivados de imidazolina, a su preparación y a su uso como antagonistas de los receptores de la taquiquinina.

40 El documento WO 99/07677 se refiere a antagonistas no peptídicos de los receptores de la taquiquinina de tipo 2-acilaminopropanamina que son útiles en el tratamiento de diversas condiciones que incluyen la enfermedad de Alzheimer, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

45 El documento WO 95/11880 revela amidas sustituidas como antagonistas de la taquiquinina.

**Breve resumen de la invención**

La invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



60 (I)

en la que:

65 D¹ es un alcanodiilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

D² es CH o nitrógeno;

# ES 2 307 925 T3

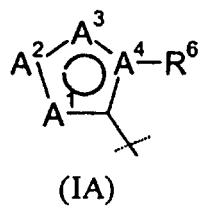
D<sup>4</sup> es oxígeno o azufre;

R<sup>1</sup> es fenilo,

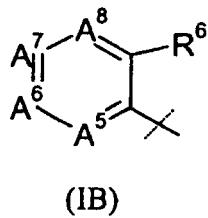
que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, difluorometilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo;

R<sup>4</sup> es un radical seleccionado del grupo constituido por:

10



15



20

en las que:

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico insaturado en el que cada A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es independientemente CR<sup>7</sup>, nitrógeno, estando el nitrógeno opcionalmente sustituido con R<sup>8</sup>, oxígeno o azufre, y A<sup>4</sup> es carbono o nitrógeno, pudiendo ser sólo uno entre A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> oxígeno o azufre;

A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico insaturado en el que cada A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup> es independientemente CR<sup>7</sup> o nitrógeno, debiendo ser al menos uno entre A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup> CR<sup>7</sup>;

30

Cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), aloxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, trifluorometoxilo y -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

35

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -C(O)-CH<sub>3</sub>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros;

40

Cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido, cicloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

45

R<sup>6</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o piridilo,

estando el fenilo o el piridilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halo, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, trifluorometoxilo y -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

50

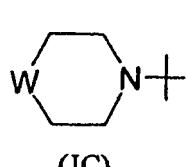
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros;

55

R<sup>5</sup> es hidrógeno, halo, trifluorometilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, piridiloxilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, anilino,

pudiendo estar el grupo fenilo, fenoxilo, feniltio o anilino opcionalmente sustituido en el anillo de fenilo por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y -S(O)<sub>q</sub>(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), o un radical seleccionado del grupo constituido por:

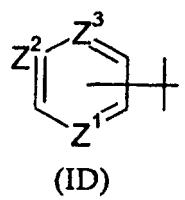
60



65

en las que:

W es un enlace, CHR<sup>15</sup>, O, NR<sup>15</sup> o S(O)<sub>q</sub>;



q es 0, 1 ó 2;

R<sup>15</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), acetilo, carbamoilo, fenilo, bencilo y -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

<sup>5</sup> Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> son cada uno independientemente CH o nitrógeno;

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

<sup>10</sup> o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención también proporciona un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

<sup>15</sup> 1-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-clorofenil)-propenona,

1-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-fluorofenil)-propenona,

<sup>20</sup> 1-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-clorofenil)-propan-1-ona y

<sup>25</sup> 3-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-imidazol-1-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(2-cloro-benzoil)-3-oxo-propionitri-  
lo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

<sup>25</sup> Los compuestos de fórmula I son antagonistas de los receptores de la taququinina. Específicamente, los compuestos de fórmula I son antagonistas del subtipo NK-1 de receptores de la taququinina. Debido a que estos compuestos inhiben los efectos fisiológicos asociados con un exceso de las taququininas, los compuestos son útiles en el tratamiento de numerosos trastornos relacionados con la activación de los receptores de la taququinina. Estos trastornos incluyen: ansiedad, depresión, psicosis y esquizofrenia, así como otros trastornos sicóticos; trastornos neurodegenerativos tales como la demencia, incluyendo la demencia senil de tipo Alzheimer, la enfermedad de Alzheimer, la demencia asociada con el SIDA y el síndrome de Down; trastornos de ataques, tales como la epilepsia; enfermedades desmielinizantes, tales como la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica, y otros trastornos neuropatológicos, tales como la neuropatía periférica, la neuropatía diabética y la inducida por la quimioterapia, así como la post-herpética y otras neuralgias; enfermedades respiratorias obstructivas agudas y crónicas, tales como el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, bronconeumonía, broncoespasmo, bronquitis crónica, tos del conductor y asma; enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, sordera, fibrosis, osteoartritis y artritis reumatoide; trastornos del sistema músculo-esquelético, tales como la osteoporosis; alergias tales como eccema y rinitis; trastornos de hipersensibilidad tales como el de la hiedra venenosa; trastornos oftalmológicos tales como conjuntivitis, conjuntivitis primaveral y similares; enfermedades cutáneas, tales como la dermatitis por contacto, la dermatitis atópica, la urticaria y otras dermatitis eccematoideas; los trastornos de adicción, tales como alcoholismo; trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofias simpatéticas reflejas tales como el síndrome de hombro-mano; trastornos distímicos; reacciones inmunológicas adversas tales como el rechazo a tejidos transplantados y trastornos relacionados con el aumento o la disminución inmunológica, tales como el lupus eritematoso sistémico; trastornos gastrointestinales o enfermedades asociadas con el control neuronal de las vísceras, tales como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y el síndrome del intestino irritable; trastornos de la función de la vejiga, tales como la hiperreflexia del detrusor de la vejiga y la incontinencia urinaria; la aterosclerosis; enfermedades de la fibrosina y el colágeno, tales como esclerodermia y fasciolisis eosinofílica; síntomas irritantes de la hipertrofia prostática benigna; trastornos asociados con la presión sanguínea, tales como hipertensión; o los trastornos del flujo sanguíneo causados por vaso-dilatación y enfermedades vasospásticas, tales como angina, migraña y enfermedad de Reynaud; emesis, incluyendo las náuseas y la emesis inducidas por la quimioterapia; y dolor y nocipción, por ejemplo, aquéllos atribuibles a o asociados con cualquiera de las condiciones anteriores.

<sup>55</sup> En una realización, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

<sup>60</sup> En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto representado por la fórmula I y los productos intermedios del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento destinado a tratar la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia y otros trastornos sicóticos, la emesis, el dolor, el asma, la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable y la dermatitis. De estos trastornos, la depresión y la ansiedad son de particular importancia.

<sup>65</sup> De este modo, en una realización preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado a tratar un trastorno depresivo principal.

# ES 2 307 925 T3

En otra realización preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado a tratar un trastorno de ansiedad generalizada.

5 En otra realización preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado a tratar un trastorno de pánico.

10 En otra realización preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado a tratar un trastorno obsesivo compulsivo.

15 En otra realización preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado a tratar una fobia social.

20 En otra realización preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado a tratar el síndrome del intestino irritable.

25 En otra realización preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado a tratar la enfermedad inflamatoria intestinal.

30 En otra realización preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado a tratar la emesis (nauseas y emesis aguda o retardada inducidas por la quimioterapia).

## Descripción detallada de la invención

35 Los términos y las abreviaturas usados en las preparaciones y en los ejemplos tienen sus significados normales a no ser que se indique lo contrario. Por ejemplo “C” se refiere a grados Celsius; “N” se refiere a normal o normalidad; “mol” se refiere a mol o moles; “h” se refiere a hora(s); “eq” se refiere a equivalente; “g” se refiere a gramo o gramos; “L” se refiere a litro o litros; “M” se refiere a molar o molaridad; “salmuera” se refiere a solución acuosa saturada de cloruro sódico; “J” se refiere a hercios; “ES” se refiere a electrospray; “EM” se refiere a espectrometría de masas; “RMN” se refiere a espectroscopía de resonancia magnética nuclear; “CCF” se refiere a cromatografía de capa fina; “ACN” se refiere a acetonitrilo; “DMF” se refiere a *N,N*-dimetilformamida; “DMSO” se refiere a dimetilsulfóxido; “Et<sub>2</sub>O” se refiere a dietiléter; “EtOAc” se refiere a acetato de etilo; “MeOH” se refiere a metanol; “EtOH” se refiere a etanol; “iPrOH” se refiere a isopropanol; “TEA” se refiere a trietilamina; “TFA” se refiere a ácido trifluoracético; “THF” se refiere a tetrahidrofurano.

40 Como se usa en la presente memoria, el término “alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” se refiere a cadenas alifáticas saturadas monovalentes lineales o ramificadas de 1 a 4 átomos, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los términos “alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)” y “alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)” están englobados en la definición de “alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)”.

45 El término “alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido” se refiere a una cadena alifática saturada monovalente lineal o ramificada de 1 a 4 átomos, según lo englobado en la definición de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) anterior, que además está sustituida en cualquiera de los átomos de carbono por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidroxilo, oxo, halo, alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), =N(OH) y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en la que R<sup>a</sup> es H o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>b</sup> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -C(O)-CH<sub>3</sub>, o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, junto con el N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros. Los ejemplos de tales anillos heterocíclicos saturados de 4-7 miembros incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, piperidino y morfolino.

55 El término “alcanodiilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” se refiere a una cadena alifática saturada díbalente lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, e incluye, pero no se limita a, metileno, etileno, etan-1,1-diilo, propan-1,1-diilo, propan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, propan-2,2-diilo y butan-1,4-diilo. Los términos “alcanodiilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)” y “alcanodiilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)” están englobados en la definición de “alcanodiilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)”.

60 “alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), según lo definido anteriormente, enlazado a la molécula precursora a través de un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) comunes incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, *sec*-butoxilo, *terc*-butoxilo y similares. El término “alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” incluye dentro de su definición al término “alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)” y “alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)”.

65 “Cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)” representa una estructura de anillo de hidrocarburo saturado que contiene de tres a seis átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

“Halo”, “halógeno” y “haluro” representan un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo. Los halógenos preferidos incluyen cloro y flúor.

# ES 2 307 925 T3

“aloxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)” representa una cadena de alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) lineal o ramificada, según lo definido anteriormente, que está unida a través de un átomo de oxígeno del alcoxilo a un resto carbonilo. Los grupos aloxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) comunes incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo y similares.

5 El término “Pg” se refiere a un grupo protector alcohol, carboxilo o amino. Los grupos protectores comunes incluyen tetrahidropiranilo (THP), silanos tales como trimetilsilano (TMS), *terc*-butildimetilsilano (TBDMS) y *terc*-butildifenilsilano (TBDPS), metoximetilo (MOM), bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo, formilo, acetilo (Ac) y *terc*-butoxicarbonilo (*t*-BOC). Los grupos protectores carboxilo comunes pueden incluir metilo, etilo y *terc*-butilo. La selección y  
10 el uso de los grupos protectores son conocidos y comprendidos en la técnica. Véase, por ejemplo, “Protecting Groups in Organic Synthesis”, Theodora Greene (Wiley-Interscience); “Protecting Groups”, Philip J. Kocienski, Thieme Medical Publishers, inc: Nueva York 1994, capítulos 2, 4, 6.

15 Se entiende que cuando R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> es piridilo, el radical puede ser un piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo. Cuando R<sup>5</sup> es furilo o tienilo, el radical puede estar enlazado en la posición 2 ó 3 del radical. Cuando R<sup>5</sup> es pirrolilo o imidazolilo, el radical puede estar unido en la posición 1, 2 ó 3 del pirrolilo, o en la posición 1, 2 ó 4 del imidazolilo.

20 El experto en la técnica reconocerá que cuando R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (IA), y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> o A<sup>3</sup> es nitrógeno, el nitrógeno sólo puede estar opcionalmente sustituido con R<sup>8</sup>, cuando tal sustitución cree un anillo heterocíclico sin carga.

25 Los compuestos de la presente invención pueden existir como esteroisómeros. En la presente memoria, para referirse a los isómeros específicos, se usan las denominaciones de Cahn-Prelog-Ingold de (R)- y (S)-, y las denominaciones de L- y D- para la estereoquímica en relación con los isómeros de gliceraldehído. Los esteroisómeros específicos se pueden preparar mediante síntesis estereoespecífica o se pueden resolver y recuperar mediante técnicas conocidas en la técnica, tales como cromatografía sobre fases estacionarias quirales y recristalización fraccionada de sales de adición formadas por reactivos usados a tal efecto. Los procedimientos útiles para resolver y recuperar esteroisómeros específicos se conocen en la técnica y se describen en E. L. Eliel y S. H. Wilen, “Stereochemistry of Organic Compounds”, (Wiley-Interscience 1994), y J. Jacques, A. Collet, y S. H. Wilen, “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, Wiley-Interscience 1981). Se entiende que la presente invención engloba todos los enantiómeros y mezclas de enantiómeros, incluyendo los racematos.

30 El experto en la técnica reconocerá que los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Se entiende que las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I) también están englobadas en la presente invención.

35 Esta invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I. Un compuesto de esta invención puede poseer un grupo funcional suficientemente básico, que pueda reaccionar con cualquiera de entre un número de ácidos orgánicos e inorgánicos para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

40 El término “sal farmacéuticamente aceptable” como se usa en la presente memoria, se refiere a una sal de un compuesto de la fórmula I anterior. Debería reconocerse que el contraión concreto que forma parte de cualquier sal de esta invención no es habitualmente de una naturaleza fundamental, siempre y cuando la sal en su conjunto sea farmacéuticamente aceptable, y siempre y cuando el contraión no contribuya a las cualidades no deseadas de la sal en su conjunto.

45 Los compuestos de fórmula I y los productos intermedios descritos en la presente memoria forman sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables con una amplia variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos, e incluyen las sales fisiológicamente aceptables que se usan habitualmente en la Química Farmacéutica. Tales sales también forman parte de la invención. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables están formadas por un ácido farmacéuticamente aceptable, como es sabido en la técnica. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en el “Journal of Pharmaceutical Science”, 66, 2-19 (1977), siendo conocidas por los expertos en la técnica. Véase además, “The Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use”. P. H. Stahl y C. G. Wermuth (ED. s), Verlag, Zurich (Suiza) 2002.

50 Los ácidos inorgánicos comunes usados para formar tales sales incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico y similares. También se pueden usar las sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos fenil-sustituidos, ácidos hidroxialcanoicos e hidroxialcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen por tanto acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, *o*-acetoxibenzoato, naftalen-2-benzoato, bromuro, isobutirato, fenilbutirato,  $\alpha$ -hidroxibutirato, butin-1,4-dicarboxilato, hexin-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinnamato, citrato, formato, fumarato, glicolato, heptanoato, hippurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, nitrato, oxalato, ftalato, teraftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato, bencenesulfonato, *p*-bromobencenesulfonato, clorobencenesulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, naftalen-1,5-sulfonato, *p*-toluensulfonato, xilensulfonato, tartarato, y similares.

ES 2 307 925 T3

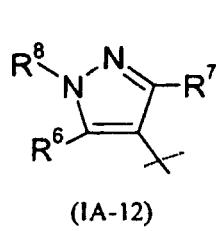
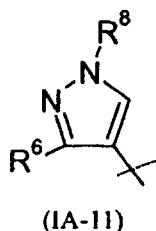
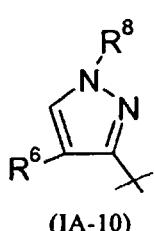
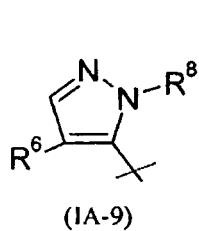
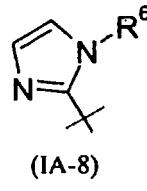
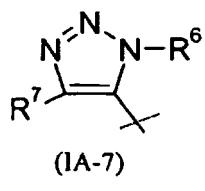
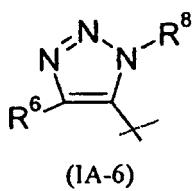
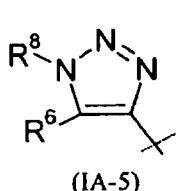
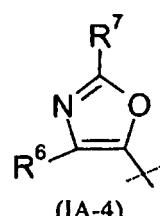
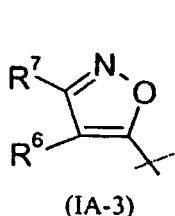
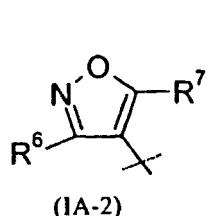
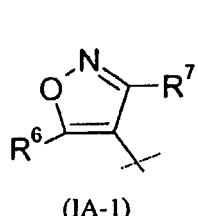
Como se usa en la presente memoria, el término “paciente” se refiere a un mamífero que está afectado por uno o más trastornos asociados con el exceso de taququininas. Los cerdos de guinea, perros, gatos, ratas, ratones, caballos, ganado, ovejas y seres humanos son ejemplos de mamíferos pertenecientes al ámbito del significado del término. Se entenderá que el paciente más preferido es un ser humano. También se entiende que esta invención se refiere 5 específicamente a la inhibición de los receptores NK-1 de mamíferos.

También se reconoce que cualquier experto en la técnica puede causar un efecto en los trastornos tratando a un paciente que en ese momento esté afectado por los trastornos, o mediante el tratamiento profiláctico de un paciente afectado por los trastornos con una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I. De este modo, los términos "tratamiento" y "tratar" pretenden referirse a todos los procedimientos en los que puede haber un retraso, una interrupción, una detención, un control o una obstrucción de la progresión de los trastornos descritos en la presente memoria, y pretenden incluir el tratamiento profiláctico de tales trastornos, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de los trastornos.

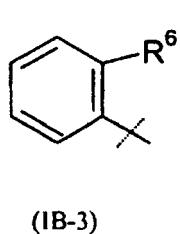
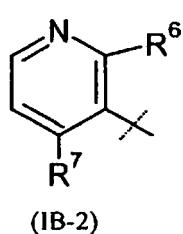
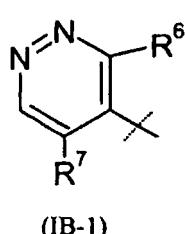
15 Como se usa en la presente memoria, el término “cantidad eficaz” de un compuesto de fórmula I se refiere a una cantidad que es eficaz para tratar los trastornos descritos en la presente memoria.

Como ocurre con cualquier grupo de compuestos farmacéuticamente activos, algunos grupos son preferidos en su aplicación de uso final. Las realizaciones preferidas de la presente invención se describen abajo.

De este modo, cuando  $R^4$  es un radical de fórmula (IA), las realizaciones preferidas de los anillos heterocílicos insaturados de fórmula (IA) incluyen las siguientes:



55 Cuando  $R^4$  es un radical de fórmula (IB), las realizaciones preferidas de los anillos heterocílicos o carbocílicos insaturados de fórmula (IB) incluyen las siguientes:



# ES 2 307 925 T3

A continuación, se ofrecen las realizaciones especialmente preferidas de los compuestos de fórmula (I):

- (a) D<sup>4</sup> es oxígeno.  
5 (b) D<sup>2</sup> es nitrógeno.  
(c) D<sup>1</sup> es metileno.  
10 (d) R<sup>1</sup> es fenilo, que está sustituido con dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo y trifluorometilo.  
(e) R<sup>1</sup> es 3,5-bis-trifluorometil-fenilo.  
15 (f) R<sup>5</sup> es un radical de fórmula (ID).  
(g) R<sup>5</sup> es fenilo.  
(h) R<sup>5</sup> es piridin-4-ilo.  
20 (i) R<sup>5</sup> es piridin-3-ilo.  
(j) R<sup>5</sup> es pirimidin-5-ilo.  
25 (k) R<sup>5</sup> es imidazolilo.  
(l) R<sup>5</sup> es un radical de fórmula (IC) en el que W es O.  
30 (m) R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (IA).  
(n) A<sup>1</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>2</sup> es nitrógeno, A<sup>3</sup> es oxígeno y A<sup>4</sup> es carbono.  
(o) A<sup>1</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>2</sup> es oxígeno, A<sup>3</sup> es nitrógeno y A<sup>4</sup> es carbono.  
35 (p) A<sup>1</sup> es oxígeno, A<sup>2</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>3</sup> es nitrógeno y A<sup>4</sup> es carbono.  
(q) A<sup>1</sup> es NR<sup>8</sup>, A<sup>2</sup> es nitrógeno, A<sup>3</sup> es CR<sup>7</sup> y A<sup>4</sup> es carbono.  
40 (r) R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (IA-1).  
(s) R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (IA-2).  
(t) R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (IA-4).  
45 (u) R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (IA-9).  
(v) R<sup>7</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido.  
(w) R<sup>7</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido en el que el alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sustituido con un hidroxilo.  
50 (x) R<sup>7</sup> es alquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).  
(y) R<sup>6</sup> es fenilo que está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, trifluorometoxilo y -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;  
55 (z) R<sup>6</sup> es 2-cloro-fenilo.

Los compuestos más preferidos de fórmula I incluyen: [1-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-5-imidazol-1-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-clorofenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona (Ejemplo 269), [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-imidazol-1-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-cloro-fenil)-2-ciclopropil-oxazol-5-il]-metanona (Ejemplo 131), [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona (Ejemplo 35), [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona (Ejemplo 39), [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona (Ejemplo 38), [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-isoxazol-4-il]-metanona (Ejemplo 28), [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-isoxazol-4-il]-metanona (Ejemplo 29), [1-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-5-imidazol-1-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-metanona (Ejemplo 97), [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-

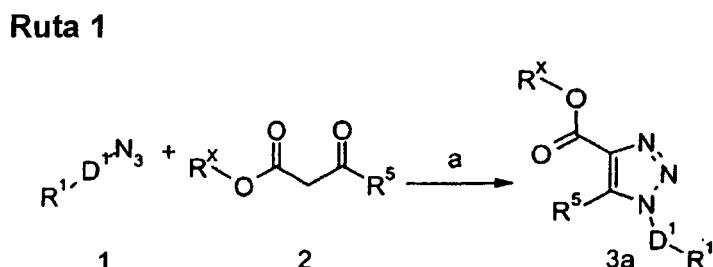
- [4-(2-cloro-fenil)-2-ciclopropil-oxazol-5-il]-metanona (Ejemplo 255), [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-cloro-fenil)-2-ciclopropil-oxazol-5-il]-metanona (Ejemplo 254), [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-metanona (Ejemplo 246), [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona (Ejemplo 106), [1-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona (Ejemplo 64).

## Esquemas

- 10 Los compuestos revelados en la presente memoria pueden elaborarse según los siguientes esquemas. Los esquemas, las preparaciones y los ejemplos no deberían ser, bajo ningún concepto, entendidos como restrictivos en ningún caso sobre cómo elaborar los compuestos.
- 15 El experto en la técnica entenderá que la introducción de ciertos sustituyentes creará una asimetría en los compuestos de fórmula (I). La presente invención engloba todos los estereoisómeros, enantiómeros y mezclas de enantiómeros, incluyendo los racematos y los diastereómeros. Es preferible que los compuestos de la invención que contienen centros quirales sean enantiómeros simples.
- 20 Como demuestran los siguientes esquemas, preparaciones y ejemplos, muchos de los compuestos de la presente invención no son sólo antagonistas selectivos de los receptores NK-1, sino que también son útiles compuestos intermedios para la preparación de otros compuestos de fórmula (I). Cualquier experto en la técnica entenderá que las etapas individuales de los siguientes esquemas se pueden variar para proporcionar los compuestos de fórmula (I). El orden concreto de las etapas requeridas para proporcionar los compuestos de fórmula I depende del compuesto en concreto
- 25 que esté siendo sintetizado, del compuesto inicial y de la labilidad relativa de los restos sustituidos. Se han eliminado algunos sustituyentes de los siguientes esquemas a efectos de hacerlos más claros, no pretendiéndose con ello limitar las enseñanzas de los esquemas en ningún modo.

30

Esquema 1



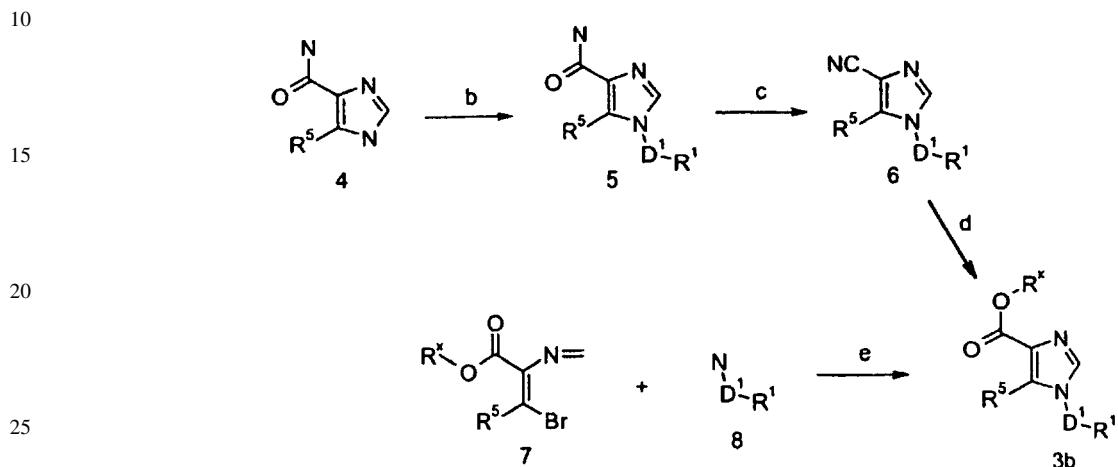
- 45 En el esquema 1, ruta 1, se forman los compuestos de triazol de fórmula (3a) haciendo reaccionar un beta-ceto-éster de fórmula (2), en la que R<sup>x</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o bencílo, con una azida de fórmula (1). Tales formaciones de anillos son conocidas y comprendidas en la técnica. Véase Savini *et al.*, "Farmaco" (1994) 49(5): 363-370; Martini *et al.*, *J. Pharm. Sci.* (1988) 77(11): 977-980; Sun *et al.*, *Magn. Reson. Chem.* (1998) 36(6): 459-460; Settimo *et al.*, *Farmaco Ed. Sci.* (1983) 38(10): 725-737; Olesen *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* (1984) 21: 1603-1608; L'abbe *et al.*, *Bull. Soc. Chim. Belg.* (1987) 96(10): 823-824; Julino *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1998) 10: 1677-1684; Mamedov *et al.*, *Chem. Heterocycl. Compd.* (Traducción inglesa.) (1993) 29(5): 607-611; Wender *et al.*, *Tetrahedron Lett.* (1987) 28(49): 6125-6128; Freitas *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* (1995) 32(2): 457-462; Cottrell *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* (1991) 28(2): 301-304. El producto de fórmula (3) se puede aislar y purificar mediante técnicas conocidas en la técnica, tales como precipitación, filtración, extracción, evaporación, trituración, cromatografía o recristalización.

- 55 Las azidas de fórmula (1) se encuentran disponibles comercialmente o pueden ser sintetizadas a partir del correspondiente haluro o derivados de éster de sulfonato mediante la reacción con una fuente de azidas, tal como NaN<sub>3</sub>, LiN<sub>3</sub> o azida de tetrabutilamonio (Bu<sub>4</sub>NN<sub>3</sub>), siendo preferida NaN<sub>3</sub>, en una mezcla de disolventes adecuada tal como DMSO y agua. Alternativamente, se pueden preparar las azidas de fórmula (1) a partir del correspondiente derivado de alcohol mediante la reacción con ácido hidrazoico, azida de difenilfosforilo o azida de zinc, en presencia de trifénilfosfina y dietil-o-diisopropil-azodicarboxilato, en un disolvente tal como THF o tolueno. Véase Scriven, E., Turbull, K., "Azides: Their Preparation and Synthetic Uses", *Chem Rev.* 1988, 88, 351-368,

- 65 El experto en la técnica también entenderá que se puede usar un derivado de malonato de fórmula (2), en la que R<sup>5</sup> sea un sustituyente asociado a oxígeno tal como un alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en la reacción de la etapa a, en lugar de un beta-ceto-éster, para proporcionar un triazol de fórmula (3). La reacción tanto de los malonatos y como de los beta-ceto-ésteres con las azidas es conocida y comprendida en la técnica. Véase Benetti, S.; Romagnoli, R.; De Risi, C.; Zanirato, Z "Mastering  $\beta$ -Keto Esters", *Chem. Rev.* 1995, 95, 1065-1114.

Cuando se seleccionan dialquilmalonatos como reactivo inicial, R<sup>5</sup> del producto resultante de fórmula (3a) es un grupo hidroxilo. El grupo hidroxilo se puede convertir fácilmente en el haluro correspondiente. Los ejemplos de reactivos para esta reacción incluyen PCl<sub>5</sub>, POCl<sub>3</sub>, PBr<sub>3</sub>, POBr<sub>3</sub> y cloruro de tionilo, siendo el PCl<sub>5</sub> el reactivo preferido. Este tipo de transformaciones son conocidas y comprendidas en la técnica. Véase Buckle, D. R.; Rockell, C. J. M. *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1982, 627-630.

## Ruta 2



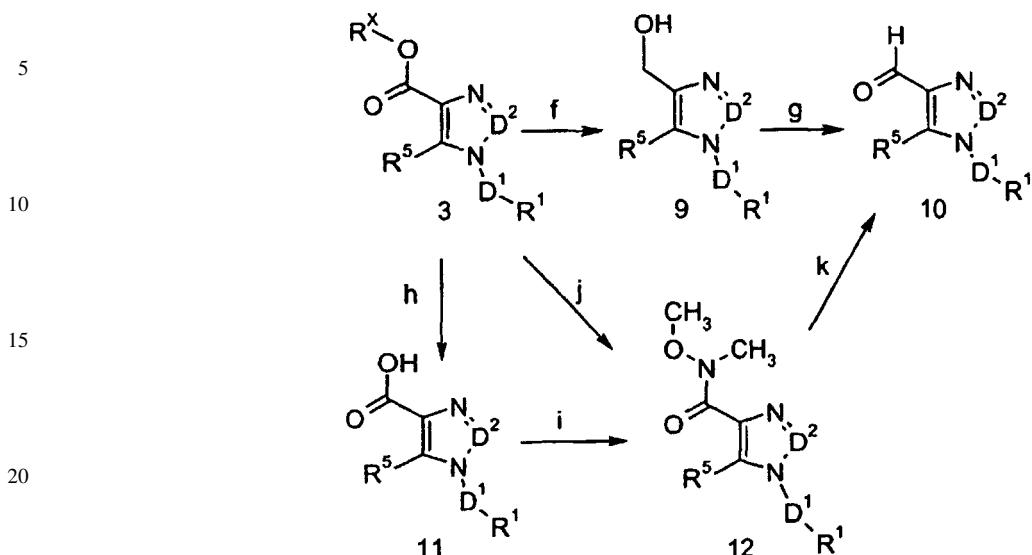
En la ruta 2, se pueden preparar los compuestos de fórmula (5) exponiendo la base libre o la sal de clorhidrato de los compuestos de fórmula (4), en la que R<sup>5</sup> es -NH<sub>2</sub>, a una combinación de una base adecuada y un agente alquilante apropiado en un disolvente adecuado. Las bases preferidas incluyen, pero no se limitan a, hidruro de sodio o potasio, hexametildisilazida de sodio o potasio, o butil-litio. Los agentes alquilantes preferidos incluyen alquil-haluros o alquil-sulfonato-ésteres. Los disolventes preferidos incluyen DMF, DME o THF. Esta transformación es conocida en la bibliografía. (Véase, por ejemplo: Kelly, J. L., *J. Heterocyclic Chem.*, 1995, 32, 1417).

Es posible deshidratar los compuestos de fórmula (5) tratando el compuesto con cloruro de tosilo y piridina para proporcionar los compuestos que contienen nitrilo de fórmula (6). Esta transformación es conocida por cualquier experto en la técnica y se puede realizar usando otros agentes deshidratantes. Para obtener una lista de condiciones deshidratantes alternativa, véase: Larock, "Comprehensive Organic Transformations" 2nd ed., Wiley-VCH, Nueva York, pp 1983-1985.

Los compuestos de fórmula (6) en los que R<sup>5</sup> es -NH<sub>2</sub> se pueden convertir fácilmente en otros sustituyentes de R<sup>5</sup> de fórmula (I) mediante reacciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, véase Larock, "Comprehensive Organic Transformations" 2<sup>a</sup> ed., Wiley-VCH, Nueva York, pp 678-679; Gajewski y Beck, *J. Heterocyclic Chem.* (1987) 24: 243.

En la etapa d, la funcionalidad nitrilo de los compuestos de fórmula (6) se convierte en un compuesto que contiene éster de fórmula (3b). Esta transformación se puede realizar mediante el tratamiento del nitrilo con un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, en una solución de un alcohol, tal como metanol o etanol y agua. Tales transformaciones son conocidas en la técnica. Para condiciones alternativas, véase: Larock, "Comprehensive Organic Transformations" 2<sup>a</sup> ed., Wiley-VCH, Nueva York, pp 1986-1987.

Alternativamente, se pueden preparar los compuestos de fórmula (3b) combinando una amina de fórmula (8) y un isocianoacrilato de bromo adecuadamente sustituido de fórmula (7), en la que R<sup>x</sup> es un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o bencilo, en presencia de una base, preferiblemente, trietilamina y un disolvente apropiado, preferiblemente, DMF. Los compuestos de fórmula (7) se pueden preparar según la bibliografía. Véase: K. Nunami *et al.*, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7635-7642.

**Ruta 3**

La etapa f representa la reducción del éster de ácido carboxílico de fórmula (3), en la que  $\text{R}^x$  es alquilo( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ ) o bencilo, para proporcionar un metanol sustituido de fórmula (9). Tales etapas de reducción son conocidas y comprendidas en la técnica. Véase: Larock, R.C., "Comprehensive Organic Transformations" 2<sup>a</sup> ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, pp 1117-1120.

En una variación de la etapa f, el éster de ácido carboxílico de fórmula (3) se puede reducir con un agente reductor adecuado, tal como, borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y boro, o hidruro de diisobutilo y aluminio, siendo el hidruro de sodio y boro el agente reductor preferido. Tales reducciones se llevan a cabo generalmente en un disolvente, tal como MeOH, EtOH, iPrOH, THF, tolueno, cloruro de metileno o mezclas de los mismos. El disolvente preferido es etanol absoluto. El producto se puede aislar y purificar mediante técnicas descritas anteriormente.

La oxidación de un grupo alquil-hidroxilo de fórmula (9) en el aldehído correspondiente de fórmula (10) es conocida en la técnica. En la etapa g, se muestra un ejemplo representativo, en el que el metanol de fórmula (9) se puede oxidar haciéndolo reaccionar con un agente oxidante apropiado, tal como óxido de manganeso. Otros agentes oxidantes incluyen complejo de azufre trióxido-piridina, 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona (reactivo de Dess-Martin), clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio y perrutenato de tetrapropilamonio catalítico (TPAP) con *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) como cooxidante. Los aldehídos de fórmula (10) se pueden aislar mediante técnicas descritas anteriormente.

La hidrólisis de los ésteres de carboxilo de fórmula (3) para proporcionar los correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula (11), según lo mostrado en la etapa h, es una reacción conocida. Véase: Larock, R.C., "Comprehensive Organic Transformations" 2<sup>a</sup> ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, pp 1959-1968. Por ejemplo, se puede disolver un éster apropiado de fórmula (3) en un disolvente adecuado, tal como metanol o dioxano y agua, y tratarlo con una base adecuada, tal como NaOH o LiOH, para proporcionar un compuesto de fórmula (11).

La reacción de la etapa i es conocida para el experto en la técnica. Se acopla un ácido carboxílico tal como el de la fórmula (11) con una amina apropiada, en condiciones de acoplamiento de péptidos, para proporcionar aminas de fórmula (12). Los reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados incluyen *N,N*'-carbonildiimidazol (CDI), *N,N*'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 1-(3-(1-pirrolidinil)propil)-3-etilcarbodiimida (PEPC). Los catalizadores adecuados para las reacciones de acoplamiento incluyen *N,N*-[dimetil]-4-aminopiridina (DMAP). Tales reacciones de acoplamiento son conocidas y comprendidas en la técnica. Véase: Larock, R.C., "Comprehensive Organic Transformations" 2<sup>a</sup> ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, pp 1941-1949.

Alternativamente, se puede convertir un compuesto de fórmula (11) en un derivado de cloruro de ácido, preferiblemente, mediante la reacción con cloruro de oxalilo y DMF, y usarlo para acilar una amina y proporcionar un compuesto de fórmula (12). Tales reacciones de acilación son conocidas y comprendidas en la técnica. Véase: Larock, R.C., "Comprehensive Organic Transformations" 2<sup>a</sup> ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, pp 1929-1930. El producto se puede aislar y purificar mediante técnicas descritas anteriormente.

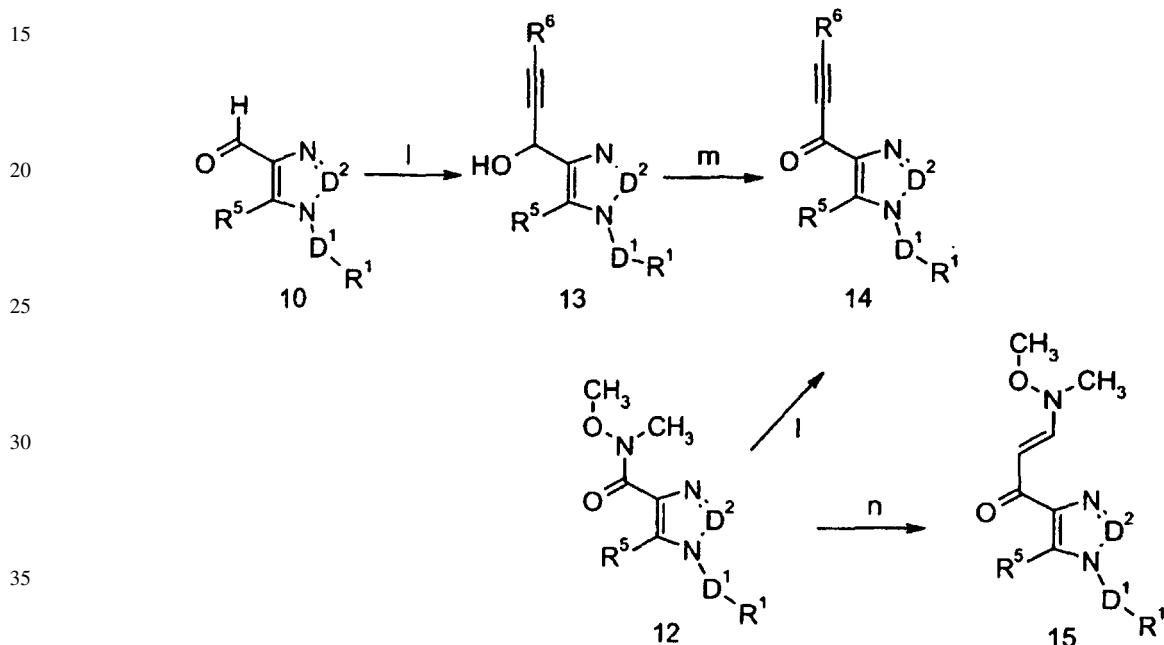
# ES 2 307 925 T3

Cualquier experto en la técnica también podría entender la formación de las amidas de fórmula (12) mediante una conversión directa del éster de carboxilo de fórmula (3) mediante el uso de un reactivo de trialquil-aluminio con una amina apropiada o mediante el uso de una amida de magnesio, según lo representado en la etapa j.

- 5 Los compuestos de fórmula (12) pueden además someterse a una reducción (mostrada en la etapa k) mediante el tratamiento con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio y aluminio o un complejo de borano-sulfuro de metilo para proporcionar aldehídos de fórmula (10). Véase: Larock, R.C., "Comprehensive Organic Transformations" 2<sup>a</sup> ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, pp 1269-1271.

10

Esquema 2



40

Las alquinil-cetonas de fórmula (14) se pueden sintetizar a partir de los aldehídos de fórmula (10) o los derivados de *N*-metil-*N*-metoxiamida de fórmula (12).

- 45 La etapa I representa la adición de un anión de alquinilo a un aldehído de fórmula (10) o una *N*-metil-*N*-metoxiamida de fórmula (12). El anión de alquinilo se genera mediante el tratamiento del alquino apropiado con una base adecuada, tal como metil-litio, n-butil-litio, *terc*-butil-litio, diisopropilamina de litio o, preferiblemente, bromuro de metil- o etil-magnesio. Cuando se usan los aldehídos de fórmula 10, se puede oxidar el hidroxilo intermedio, fórmula (13), para proporcionar la cetona de fórmula (14). Tales reacciones son conocidas en la técnica. Véase: Larock, R.C., "Comprehensive Organic Transformations" 2<sup>a</sup> ed., Wiley-VCH: Nueva York, 1999, pp 1234-1246. Alternativamente,
- 50 55 se hacen reaccionar derivados de *N*-metil-*N*-metoxiamida de fórmula (12) con un anión de alquinilo adecuado para proporcionar compuestos de fórmula (14) directamente.

La etapa n representa la adición de un reactivo de anión de etinilo, tal como bromuro de etinil-magnesio, a una *N*-metil-*N*-metoxiamida de fórmula (12) para proporcionar la amida viníloga de fórmula (15).

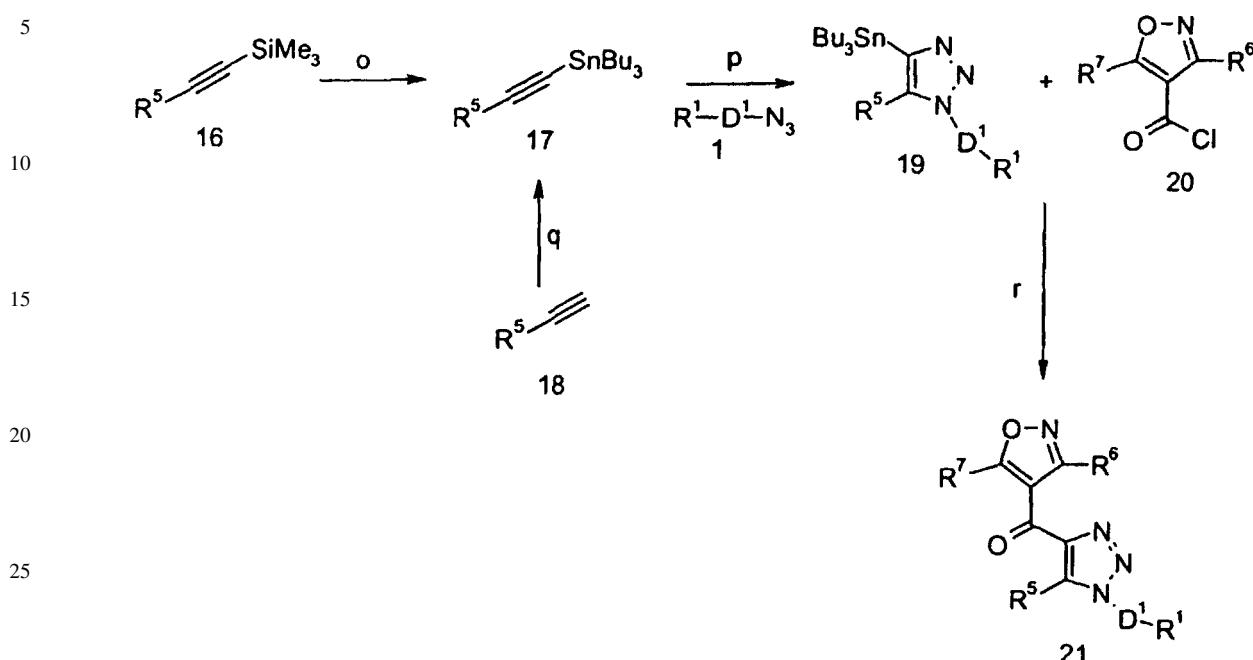
55

60

65

ES 2 307 925 T3

### Esquema 3



En la etapa r, se preparan fácilmente los compuestos de fórmula (21) mediante el entrecruzamiento de un estanil-triazol de fórmula (19) y un cloruro de ácido de fórmula (20). Esto se realiza calentando una mezcla de cloruro de acilo y estannano, en una equivalencia aproximadamente molar, en presencia de  $PdCl_2(PPh_3)_2$  en 1,4-dioxano desgasificado a temperaturas que varían de la T.A. a 100°C. Otros catalizadores adecuados incluyen  $Pd(OAc)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$  y  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ . Los disolventes alternativos incluyen DMF, tolueno y THF. El compuesto de fórmula (21) se concentra y se purifica mediante técnicas conocidas en la técnica y descritas en la presente memoria.

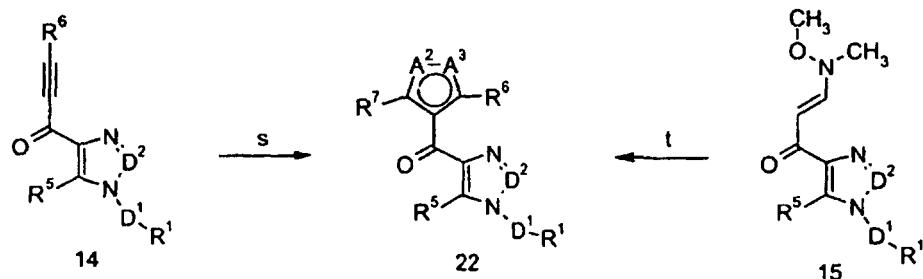
Se pueden elaborar las estanil-triazolas de fórmula (19) partiendo de la reacción de una azida apropiada de fórmula (1) con un estanil-acetileno apropiado de fórmula (17). Se combinan los reactivos en un disolvente adecuado, tal como benceno, cloroformo, THF o, preferiblemente, tolueno, y se calienta hasta que la reacción queda completada. Los compuestos de fórmula (19) se aislan y se purifican mediante técnicas conocidas en la técnica y descritas anteriormente.

45 Los estanil-acetilenos de fórmula (17) se encuentran fácilmente disponibles en fuentes comerciales o se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (16) o, alternativamente, de compuestos de fórmula (18). Se puede disolver un compuesto de fórmula (16) en un disolvente apropiado, tal como THF, seguido por la adición de óxido de bis (tributil)tino y un agente desililante apropiado, tal como, TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio) o trimetilsilanolato de potasio. Alternativamente, se elabora el compuesto de fórmula (17) disolviendo una alquina en un disolvente apropiado, tal como éter o THF, a -15 a -10°C. Se añade a esta mezcla nBuLi, seguido por cloruro de tributiltinio. El compuesto de fórmula (17) se puede usar directamente o se puede aislar y purificar mediante técnicas descritas anteriormente.

La formación de diversos acetilenos de estannilo de fórmula (17) es conocida en la técnica. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 00/51614; WO 00/01702; WO 98/46228; Lambert *et al.*, "Journal of the Chemical Society", Perkin Transactions 2 (2001) 6: 964-974; Yamamoto *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* (1991) 12: 3253-7; Zhou *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* (1991) 11: 2827-30; Warner *et al.*, *J. Org. Chem.* (1994), 59 (19): 5822-23; y Jacobi *et al.*, "Journal of the American Chemical Society" (2000), 122(18): 4295-4303.

Los silil-acetilos de fórmula (16) se encuentran fácilmente disponibles en fuentes comerciales. Alternativamente, el experto en la técnica entenderá que los compuestos de fórmula 16 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de aril-haluro apropiado con trimetilsilil-acetileno para proporcionar el silil-alquino. La reacción se produce en presencia de yoduro de cobre y un catalizador de paladio, tal como diclorobis(trifenil-fosfin)paladio (II). Otros catalizadores adecuados incluyen Pd( $\text{Ph}_3$ )<sub>4</sub>, Pd(db<sub>2</sub>)<sub>3</sub>.CHCl<sub>3</sub> o Pd(OAc)<sub>2</sub>.

Esquema 4

**Ruta 1**

El experto en la técnica entenderá la ciclización de un alquino de fórmula (14) con un óxido de nitrilo para proporcionar compuestos de fórmula (I), según se representa aquí mediante la fórmula (22), en la que uno entre  $\text{A}^2$  y  $\text{A}^3$  es nitrógeno, y otro es oxígeno. Para obtener ejemplos de tales ciclizaciones, véase Joule, J. A.; Mills, K., "Heterocyclic Chemistry", 4<sup>a</sup> ed. Blackwell Science, Inc.: Malden, MA, 2000, pp 442-448; Hussein, Ahmed Q.; El-Abadelah, Mustafa M.; Sabri, Wail S. "Heterocycles from nitrile oxides I"; *J. Heterocycl. Chem.* (1983), 20 (2), 301-4.

Para los compuestos de fórmula (I) en los que  $\text{R}^5$  es un haluro, tal como cloruro, se puede realizar una sustitución con un nucleófilo apropiado tal como, pero sin limitarse a, aminas primarias, aminas secundarias, alcoholes o tioles para englobar además compuestos de la presente invención. Véase March, J., "Advanced Organic Chemistry". 1985, John Wiley and Sons, Inc., pp 255-446.

Alternativamente, la ciclización [3+2] de una amida viníloga de fórmula (15) con un óxido de nitrilo en las mismas condiciones de ciclización anteriores proporciona compuestos de fórmula (22), en la que uno entre  $\text{A}^2$  y  $\text{A}^3$  es nitrógeno, y el resto es oxígeno, y en el que  $\text{R}^7$  es hidrógeno.

35

(Esquema pasa a página siguiente)

40

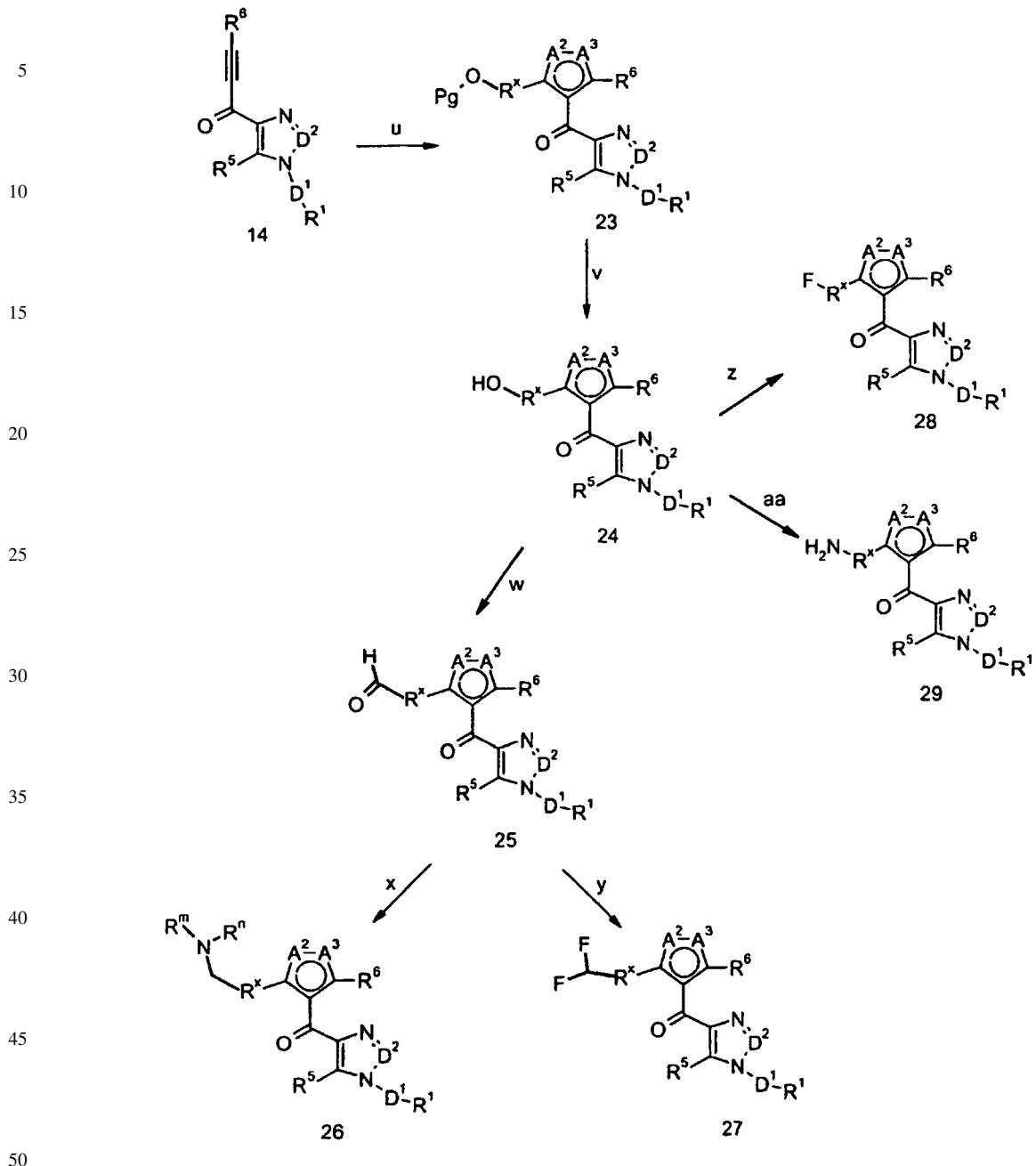
45

50

55

60

## Ruta 2



Como se muestra en el esquema 4, ruta 2, se puede realizar una ciclización de los compuestos de fórmula (14) para proporcionar los compuestos de fórmula (23). R<sup>x</sup> representa un alcanodiilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a no ser que se especifique lo contrario. El experto en la técnica reconocerá que es posible desproteger los compuestos de fórmula (23), en los que Pg es un grupo protector hidroxilo tal como THP o trimetilsilano, como se muestra en la etapa v, para proporcionar un compuesto de fórmula (24) que está englobado en el ámbito de la fórmula (I). Por ejemplo, se disuelve el compuesto de fórmula (23) en un disolvente adecuado, tal como MeOH o EtOH, y se trata con un ácido adecuado tal como p-TsOH·H<sub>2</sub>O (ácido para-toluenosulfónico) o CSA (ácido canforsulfónico). Alternativamente, se puede liberar el alcohol tratando con ácido acético en una mezcla de THF y agua. El producto se aísla y se purifica según lo descrito anteriormente o se puede usar sin purificación.

Se pueden llevar a cabo otras transformaciones conocidas por el experto en la técnica o descritas en la presente memoria para producir compuestos de fórmula (25-29), estando todos englobados en la invención de fórmula (I).

65 Según lo mostrado en la etapa w, los compuestos que contienen alcohol de fórmula (24), en la que  $R^x$  es alcanodiilo ( $C_1-C_4$ ), se pueden oxidar para proporcionar aldehídos de fórmula (25), en la que  $R^x$  es un enlace o un alcanodiilo( $C_1-C_4$ ). Por ejemplo, se puede oxidar el alcohol haciéndolo reaccionar con una combinación de DMSO, cloruro de oxalilo

ES 2 307 925 T3

y trietilamina en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . En Larock, R.C., "Comprehensive Organic Transformations" 2<sup>a</sup> ed., Wiley-VCH: Nueva York, 1999, pp 1234-1246, se describen éstas y otras condiciones oxidantes. El experto en la técnica entenderá que los aldehídos de fórmula (25) también se pueden producir a partir del correspondiente acetal mediante el tratamiento en condiciones ácidas acuosas.

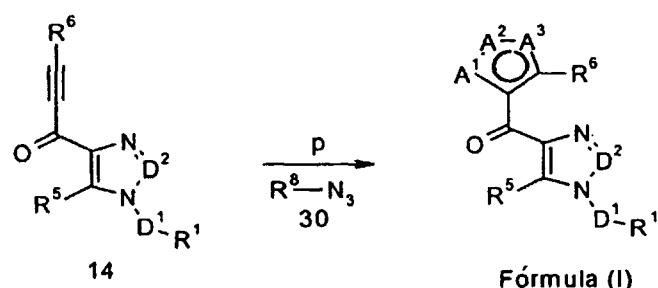
5       Según lo mostrado en la etapa x, los aldehídos de fórmula (25) pueden ser sometidos a otra transformación para producir un compuesto de fórmula (26), en la que  $R^x$  es un enlace o un alcanodiilo( $C_1-C_3$ ). El experto en la técnica entenderá que esta transformación puede producir grupos alquilo morfolino-sustituidos además de los grupos  $-NR^mR^n$  representados en la etapa q. Se añade la amina a una solución de carbaldehído en un disolvente tal como THF o, preferiblemente, 1,2-dicloroetano, seguida por la adición de un agente reductor adecuado, tal como  $NaHB(OAc)_3$  o  $NaBH_3CN$ . El compuesto se aísla y se purifica usando condiciones conocidas por el experto en la técnica y descritas anteriormente.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (25) puede ser sometido a la reacción representada en la etapa y para producir compuestos di-fluoro-sustituidos de fórmula (27), en la que R<sup>X</sup> es un enlace o un alcanodiilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En esta reacción, se puede usar trifluoruro de (diethylamin)azufre o trifluoruro [bis(2-metoxietil)-amino]azufre como agentes de fluoración. El agente de fluoración se añade a diclorometano, THF o éter, realizándose la reacción a temperaturas que varían de la T.A. a 50°C, durante 1 a 6 horas. El compuesto de fórmula (27) se aísla y se purifica según lo descrito anteriormente.

20 Según lo mostrado en la etapa z, se pueden usar trifluoruro de (dietilamin)azufre o trifluoruro [bis(2-metoxietil)-  
 amino]azufre como agentes de fluoración para convertir el alcohol de fórmula (24) en el compuesto de fórmula (28).  
 Como en la etapa y, se pueden usar diclorometano, THF o éter como disolventes, realizándose la reacción a tempe-  
 raturas que varían de -78°C a 0°C. Se agita la reacción brevemente y se calienta hasta la T.A. Tras 0,5 a 24 horas, se  
 25 puede aislar y purificar el producto según lo descrito anteriormente.

Para la síntesis de las aminas de fórmula (29), se lleva a cabo la reacción según lo mostrado en la etapa aa. Cuando R<sup>x</sup> es -CH<sub>2</sub>- , se combina el metanol de la fórmula (24) con azida de difenil-fosforilo y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, éter, DMF o, preferiblemente, THF, y se agita durante toda la noche a temperaturas que varían de la T.A. a 80°C. Cuando R<sup>x</sup> es alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), se convierte el alcohol de fórmula (24) en un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo o éster de sulfonato, en condiciones estándar, que es desplazado por una fuente de azidas, tal como NaN<sub>3</sub> o LiN<sub>3</sub>. El producto crudo se disuelve en un disolvente, tal como THF, y se añade trifenilfosfina con varias gotas de agua. La reacción se realiza tras agitar durante varias horas hasta una noche. La amina resultante de fórmula (29) se purifica mediante técnicas conocidas por el experto en la técnica.

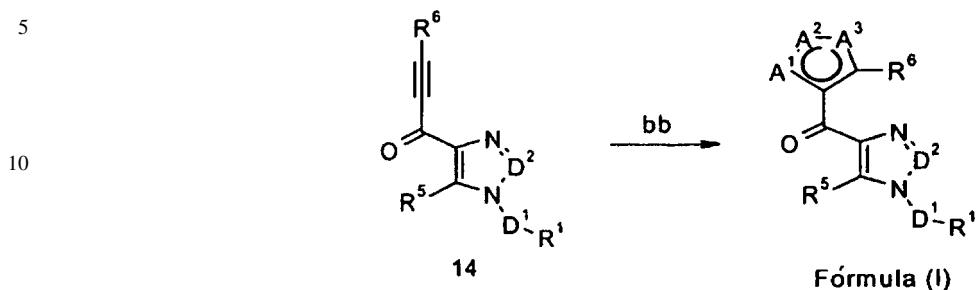
### Esquema 5



En el esquema 5, se puede combinar un compuesto de fórmula (14) con la azida apropiada de fórmula (30) para proporcionar compuestos de ceto-triazol de fórmula (I), en los que  $-A^1-A^2-A^3-$ es  $-NR^8-N=N-$  o  $-N=N-NR^8-$ . La azida de fórmula (30) se prepara de una manera similar a las azidas de fórmula (1). La reacción se lleva a cabo esencialmente según lo descrito en el esquema 3, etapa p, anterior. El experto en la técnica entenderá que el sustituyente  $R^8$  puede sufrir transformaciones similares a las descritas en otro lugar para proporcionar compuestos alternativamente sustituidos de fórmula (I).

ES 2 307 925 T3

Esquema 6



Para sintetizar los compuestos de ceto-pirazol de fórmula (I), según lo mostrado en la etapa bb, se disuelve el compuesto (14) en un disolvente, tal como tolueno, benceno o, preferiblemente, THF/éter. Se añade un reactivo de diazoalquilo adecuado, preferiblemente, diazometano de trimetilsililo. La reacción tiene lugar a temperaturas que varían de la T.A. a 80°C durante 24 a 72 horas para proporcionar una mezcla regioisomérica de pirazoles de fórmula (I), en la que -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>- es -NR<sup>8</sup>-N=CR<sup>7</sup>-, -N=NR<sup>8</sup>-CR<sup>7</sup>-, -CR<sup>7</sup>=N-NR<sup>8</sup>- o -CR<sup>7</sup>-NR<sup>8</sup>-N-, en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y R<sup>8</sup> es hidrógeno. La mezcla se puede separar mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

25 Para sintetizar los compuestos anteriores de fórmula (I) en los que R<sup>8</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), se disuelve el pirazol deseado en un disolvente tal como éter o, preferiblemente, THF, y se enfriá bajo N<sub>2</sub>. Las temperaturas pueden variar de -20°C a la T.A., prefiriéndose los 0°C. Se añade a la mezcla una base, tal como t-BuLi, sec-BuLi, NaH o, preferiblemente, n-BuLi, con agitación durante 1 hora, seguida por la adición de un agente alquilante adecuado tal como alquil-haluro o alquil-sulfonato. Los agentes alquilantes preferidos incluyen dimetilsulfonato o yodometano. Se agita la reacción durante una noche mientras se calienta hasta la T.A. Se detiene la reacción con agua y se extrae con EtOAc. El producto resultante se aísla y se purifica mediante técnicas conocidas por el experto en la técnica.

30

35

(Esquema pasa a página siguiente)

40

45

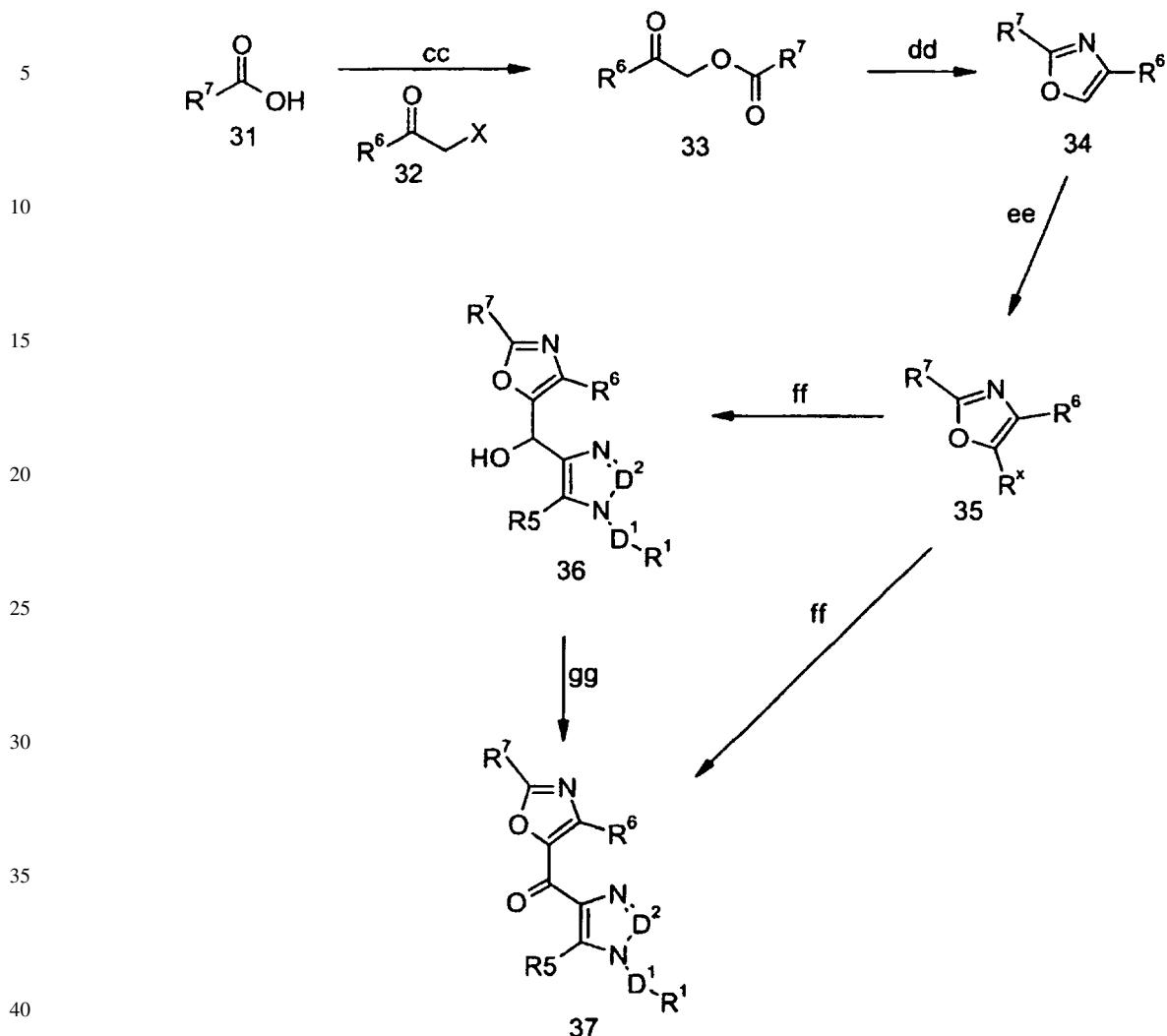
50

55

60

65

Esquema 7



En el esquema 7, se muestra la formación de los compuestos de fórmula (37), que están englobados en la descripción de fórmula (I). La Etapa cc se lleva a cabo mediante la adición de una sal de carboxilato de sodio del compuesto de fórmula (31) a una solución de una alfa-halo-acetofenona de fórmula (32), en la que X es halo, tal como cloro o bromo. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como DMF. La reacción tiene lugar a temperaturas que varían de la T.A. a 50°C para producir el compuesto de fórmula (33). El compuesto resultante se extrae, se concentra y se purifica mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

Los oxazoles de fórmula (34) se pueden preparar mediante la ciclización de los compuestos de fórmula (33) con acetamida según lo mostrado en la etapa dd. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un ácido tal como  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ . Se calienta la mezcla hasta 100-130°C durante varias horas, luego se enfriá hasta la T.A. La extracción, la concentración y la purificación del compuesto de fórmula (34) se llevan a cabo mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica. La reacción se puede llevar a cabo sin o con un disolvente adecuado tal como tolueno, éter de difenilo o clorobenceno. La formación de oxazoles es conocida en la técnica. Véase, por ejemplo: Pei *et al.*, "Synthesis" (1998) 1298-1304; Joule y Mills, "Heterocyclic Chemistry" (4<sup>a</sup> ed., 2000) Blackwell Science, Ltd: Malden, MA; Capítulo 21.

Tal y como se muestra en la etapa ee, se pueden preparar los compuestos de fórmula (35), en la que  $\text{R}^x$  es un halo tal como bromo o yodo, a partir de compuestos de fórmula (34). Cuando  $\text{R}^x$  es bromo, se añaden *N*-bromo-succinimida (NBS) recién recristalizada y  $(\text{PhCO})_2\text{O}_2$  a una solución del compuesto de fórmula (34) en  $\text{CCl}_4$ . El experto en la técnica reconocerá que se puede usar AIBN como iniciador de radicales. Alternativamente, se puede llevar a cabo una yodinización con *N*-yodo-succinimida (NIS) para elaborar un compuesto de fórmula (35) en la que  $\text{R}^x$  es yodo.

En la etapa ff, se añade t-BuLi a una solución del 5-bromo-oxazol de fórmula (35), a -78°C a -40°C, en un disolvente adecuado, tal como THF o éter. A esta solución se añade una solución de un aldehído de fórmula (10) en THF o éter. Se agita la reacción a esta temperatura y luego se calienta hasta la T.A. durante 24 a 60 horas. El alcohol de fórmula (36) se concentra y se purifica mediante técnicas conocidas en la técnica.

## ES 2 307 925 T3

Alternativamente, en la etapa ff, si se usa el reactivo de Grignard de fórmula (35), se añaden virutas de Mg y un pequeño cristal de yodo a una solución del 5-bromo-oxazol de fórmula (35) en un disolvente recién destilado, tal como THF o éter. Se agita la mezcla a temperatura de reflujo, luego se enfriá hasta la T.A. Se añade a la solución de Grignard una solución de un aldehído de fórmula (10) en un disolvente adecuado, tal como THF o éter, y se agita la solución 5 durante 1-4 horas. El alcohol de fórmula (36) se extrae y se concentra mediante técnicas conocidas en la técnica.

En la etapa gg, se puede hacer reaccionar el alcohol de fórmula (36) en presencia de un agente oxidante adecuado, tal como  $MnO_2$ , para proporcionar el ceto-oxazol de fórmula (37). La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como  $CH_2Cl_2$ . Se pueden usar otros disolventes tales como éter de dietilo o tolueno, y llevarse a cabo 10 la reacción a T.A. o calentarse. También se puede llevar a cabo la reacción de oxidación de la etapa gg mediante otros procedimientos conocidos por el experto en la técnica, tales como con peryodinano de Dess-Martin, Swern o PDC.

Las cetonas de fórmula (37) también se pueden preparar directamente a partir de oxazoles de fórmula (35) mediante 15 el tratamiento con una amida activada de fórmula (12). En esta variante, el oxazol se convierte en reactivo de bromuro de órgano-magnesio u órgano-litio según lo descrito anteriormente (etapa ff) y se añade una solución de la amida de fórmula (12) en un disolvente adecuado, tal como THF o éter. La mezcla resultante se agita durante 4-60 horas a T.A. El producto de fórmula (37) se aísla y se purifica según lo descrito anteriormente.

20

Esquema 8

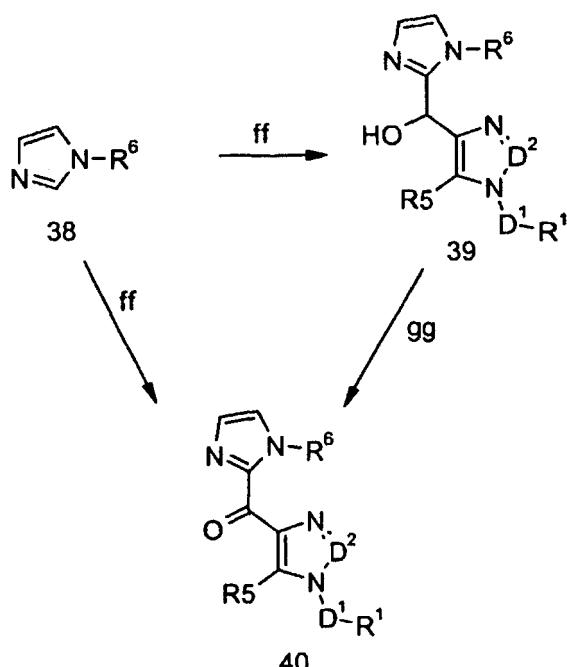
25

30

35

40

45

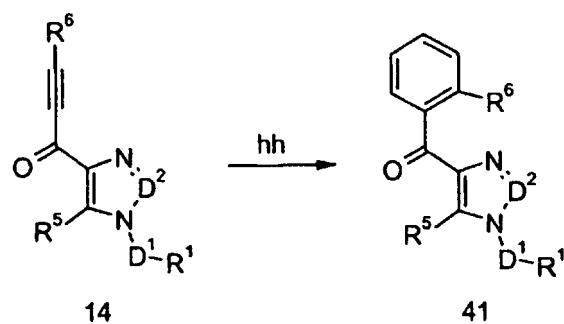


55

Esquema 9

60

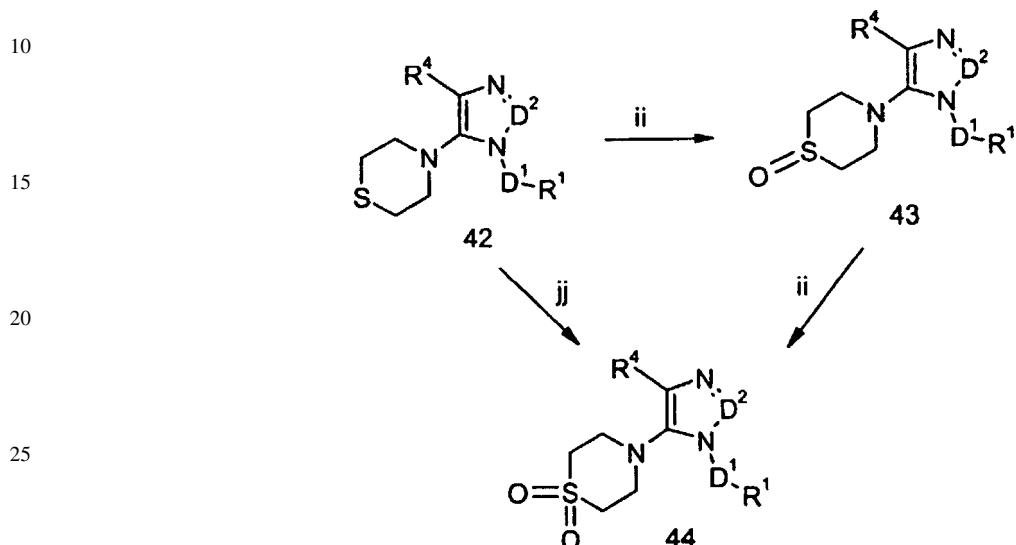
65



## ES 2 307 925 T3

En el esquema 9, los compuestos de fórmula (41), que están incluidos en la invención de fórmula (I), se pueden preparar disolviendo la propinona de fórmula (14) en clorobenceno, seguida por la adición de alfa-pirona. Se añade más pirona para llevar la reacción a su fin. La reacción se lleva a cabo a 110-160°C, preferiblemente, a 130°C, durante 24 a 72 horas. También se puede llevar a cabo la reacción con otros disolventes tales como tolueno, bromobenceno, 5 difeniléter o xileno.

Esquema 10

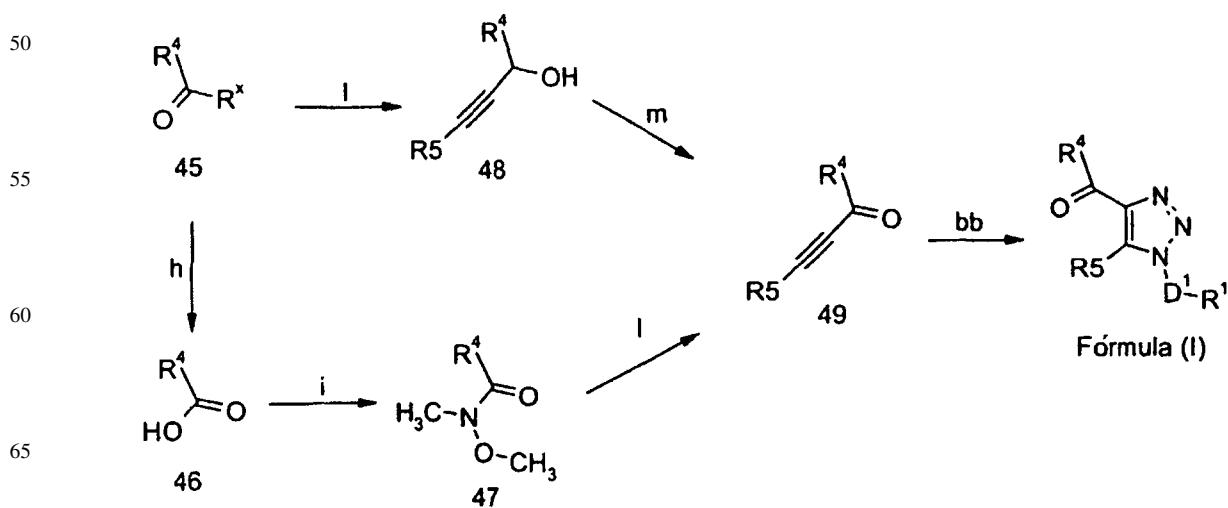


30 En el esquema 10, se somete el compuesto de fórmula (42) a sucesivas reacciones de oxidación para proporcionar los compuestos de fórmula (43) y (44), según lo mostrado en la etapa ii. Se sintetizan los compuestos de tiomorfolinilo de fórmula (42) mediante la sustitución del correspondiente haluro, según lo extendido en la técnica y lo descrito en otra parte del documento. El compuesto de fórmula (44) también se puede sintetizar directamente a partir de compuestos de fórmula (42), según lo mostrado en la etapa jj. Cada uno de los compuestos de fórmula (40), (43) y (44) se engloba 35 en el ámbito de los compuestos de fórmula (I).

40 En la etapa ii, se añade peróxido de hidrógeno acuoso a una solución del sustrato de tiomorfolinilo de fórmula (42) en un disolvente adecuado tal como EtOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o, preferiblemente, MeOH. La reacción tiene lugar con agitación a de 0 a 40°C, durante 8 a 48 a horas. Los productos de fórmula (43) o (44) se pueden purificar mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica y descritos anteriormente.

45 Alternativamente, se puede sintetizar el compuesto de fórmula (44) directamente, según lo mostrado en la etapa jj, mediante la reacción con ácido 3-cloroperoxibenzoico en diclorometano. La reacción también se puede llevar a cabo con MeOH o EtOH como disolvente. La reacción tiene lugar con agitación a de 0 a 40°C, durante 1 a 3 a horas. El producto se purifica mediante técnicas conocidas en la técnica.

Esquema 11



## ES 2 307 925 T3

Según lo mostrado en el esquema 11, se pueden sintetizar los compuestos de fórmula (I) en los que D<sup>2</sup> es nitrógeno mediante la formación del triazol en la etapa final. Las etapas descritas aquí corresponden a las de reacciones similares descritas anteriormente. Los compuestos de fórmula (45), en la que R<sup>x</sup> es hidrógeno o alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) se sintetizan a partir del correspondiente alquino, según lo descrito anteriormente.

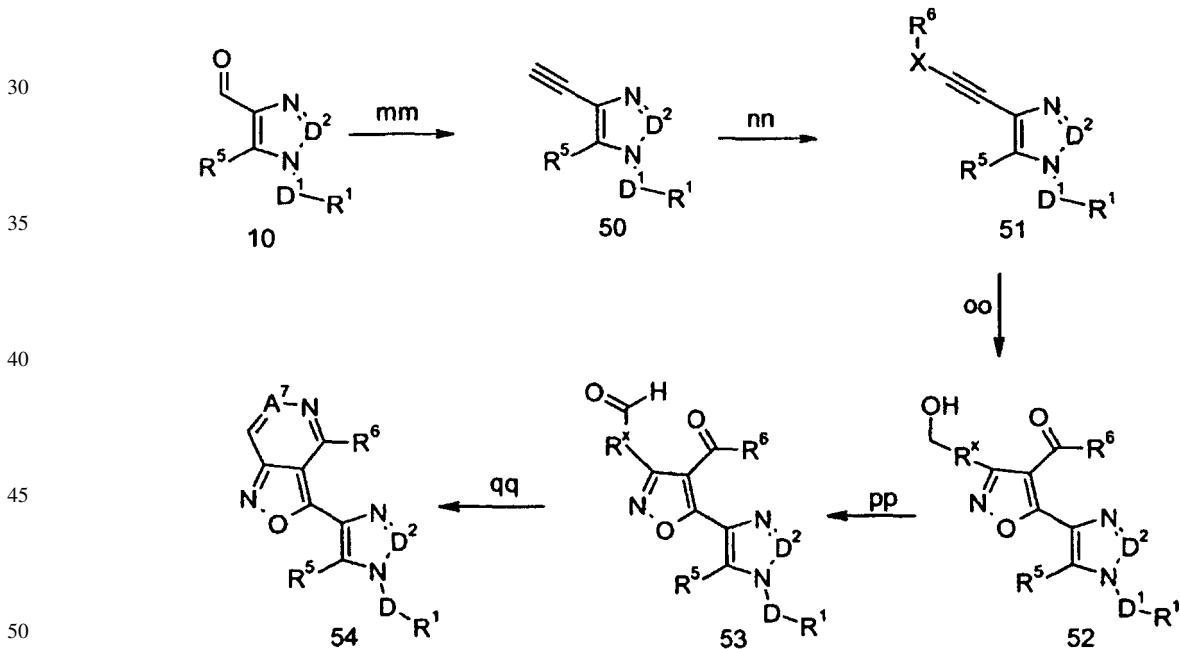
En la síntesis de los compuestos de triazol de fórmula (I), se hace reaccionar un compuesto de fórmula (29) con la azida apropiada, según lo descrito en otra parte del documento.

Las alquinil-cetonas de la fórmula (49) se pueden sintetizar esencialmente según lo descrito en el esquema 2, Brevemente, en la etapa 1, se añade un anión de alquinilo a un compuesto de fórmula (25) en la que R<sup>x</sup> es hidrógeno o a una N-metil-N-metoxiamida de fórmula (47). El anión de alquinilo se genera mediante el tratamiento del alquino apropiado con una base adecuada, tal como metil-litio, n-butil-litio, *terc*-butil-litio, diisopropilamina de litio o, preferiblemente, bromuro de metil-o etil-magnesio. Cuando se usan los aldehídos de fórmula 45, se puede oxidar el hidroxilo intermedio, fórmula (48), para proporcionar la cetona de fórmula (49). Tales reacciones son conocidas en la técnica. Véase: Larock, R.C., "Comprehensive Organic Transformations" 2<sup>a</sup> ed., Wiley-VCH: Nueva York, 1999, pp 1234-1246. Alternativamente, se hacen reaccionar derivados de N-metil-N-metoxiamida de fórmula (47) con un anión de alquinilo adecuado para proporcionar directamente compuestos de fórmula (49).

Los derivados de N-metil-N-metoxiamida de fórmula (47) se sintetizan a partir de los compuestos de fórmula (45) en la que R<sup>x</sup> es alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Véase también: Larock, R.C., "Comprehensive Organic Transformations" 2<sup>a</sup> ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, pp 1941-1949; 1959-1698.

Esquema 12

25



En el esquema 12, se representa la síntesis de los compuestos de fórmula (54), que se usan en la reacción del esquema 13.

Se pueden preparar los alquinos de fórmula (50) a partir de un aldehído de fórmula (10) a través de la reacción con un fosfonato de diazoalquilo, tal como dimetiléster de ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfórico. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado tal como MeOH o EtOH, y una base, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Según lo mostrado en la etapa nn, se puede elaborar el compuesto de fórmula (51), en la que X es -CH(OH)-a partir de alquinos de fórmula (50) mediante la desprotonización con una base adecuada, tal como LDA, NaH o BuLi, seguida por el tratamiento con un aldehído apropiado. El alcohol de fórmula (51) se puede oxidar para proporcionar la correspondiente metanona, en la que X es -C(O)- mediante técnicas conocidas en la técnica y descritas anteriormente.

En la etapa oo, se puede tratar el compuesto de metanona de fórmula (51) con un compuesto de nitroalquilo sustituido y un isocianato, tal como, 1,4-fenil-diisocianato, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina para proporcionar un isoxazol de fórmula (52), en la que R<sup>x</sup> sea alcanodiilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).

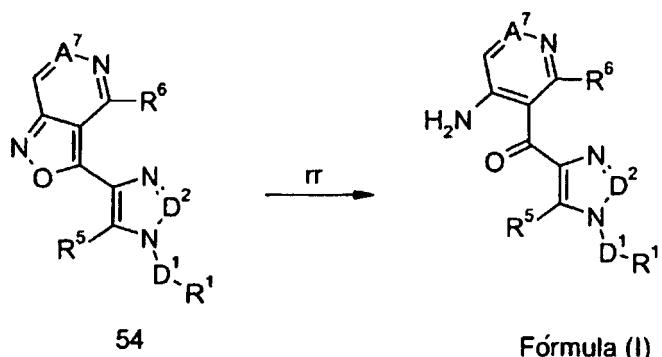
El experto en la técnica reconocerá que es posible oxidar el grupo hidroxilo de fórmula (52), como se muestra en la etapa pp, para proporcionar compuestos de fórmula (53), en la que  $R^x$  sea un enlace o metíleno. El alcohol se puede oxidar mediante un número de diferentes reactivos oxidantes, por ejemplo, en condiciones de oxidación con peryodinano de Dess-Martin o usando una combinación de DMSO y trietilamina con cloruro de oxalilo. Tales oxidaciones se realizan fácilmente mediante procedimientos conocidos en la técnica. (Larock, R.C., "Comprehensive Organic Transformations" 2<sup>a</sup> ed., Wiley-VCH: Nueva York, 1999 pp 1234-1246). Se puede aislar y purificar el producto de la reacción usando técnicas conocidas en la técnica.

Alternativamente, se elaboran los compuestos de fórmula (53) mediante la desprotección del acetal apropiado. Tales desprotecciones se realizan fácilmente mediante procedimientos conocidos en la técnica. (“Protecting Groups in Organic Synthesis”, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Los compuestos de fórmula (54) se pueden sintetizar haciendo reaccionar el compuesto que contiene aldehído apropiado de fórmula (53) con un acetato de amonio o una hidrazina en condiciones ácidas tales como con ácido acético. Por ejemplo, cuando  $R^x$  es metileno en el compuesto de fórmula (53), la reacción con acetato de amonio proporciona compuestos de fórmula (54) en la que  $A^7$  es  $CR^7$ . Cuando  $R^x$  es un enlace, la reacción con hidrazina proporciona compuestos de fórmula (54) en la que  $A^7$  es nitrógeno.

20

### Esquema 13



El esquema 13 muestra la formación de los compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (IB), a través de una reducción de los compuestos de fórmula (54). Específicamente, se disuelve el isoxazol bicíclico en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo. Se añade a la reacción hexacarbonilo de molibdeno y agua. El experto en la técnica reconocerá que se puede calentar la solución para hacer avanzar la reacción. Se puede llevar a cabo opcionalmente la reacción de reducción usando H<sub>2</sub>/Pt-C en un recipiente cerrado herméticamente a presión. El producto de fórmula (I) se purifica mediante técnicas conocidas en la técnica, tales como cromatografía sobre gel de sílice o recristalización. Tales reacciones han sido descritas en la técnica. Véase Nitta *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1982) 877.

## Preparaciones

50

Se combina el alquil-haluro apropiado (1 eq.) y la azida de sodio (3 eq) en DMSO/agua ((10:1); aprox. 10 ml/g de  $\text{NaN}_3$ ) y se agita durante 2-12 h a T.A. Los alquil-haluros no bencílicos pueden necesitar un calentamiento de hasta 50-80°C para facilitar la reacción. Una vez completada la reacción, se añade agua y se extrae con éter. Se lava la capa orgánica con agua (x 2) y salmuera. Se seca la capa orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra bajo una presión reducida. Generalmente, se puede usar la azida resultante sin mayor purificación.

Mediante el procedimiento de la preparación general A, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

## ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
1	1-Azidometil-3-trifluorometoxibenceno	CCF $R_f$ = 0,70 (EtOAc al 20%/hexanos)
2	2-Azidometil-1,4-bis-trifluorometilbenceno	CCF $R_f$ = 0,90 (EtOAc al 20%/hexanos)
3	1-Azidometil-3-fluoro-5-trifluorometilbenceno	CCF $R_f$ = 0,78 (EtOAc al 20%/hexanos)
4	1-Azidometil-5-fluoro-2-trifluorometilbenceno	CCF $R_f$ = 0,76 (EtOAc al 20%/hexanos)
5	1-Azidometil-2-fluoro-5-trifluorometilbenceno	CCF $R_f$ = 0,78 (EtOAc al 20%/hexanos)
6	1-Azidometil-3-trifluorometilbenceno	CCF $R_f$ = 0,70 (EtOAc al 20%/hexanos)
7	4-Azidometil-1-fluoro-2-trifluorometilbenceno	CCF $R_f$ = 0,89 (EtOAc al 20%/hexanos)
8	1-Azidometil-3,5-diclorobenceno	CCF $R_f$ = 0,57 (hex/EtOAc (20:1)). $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) $\delta$ 7,36 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 4,36 (s, 2H).
9	1-Azidometil-3,5-dimetilbenceno	CCF $R_f$ = 0,68 (hex/EtOAc (20:1)). $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) $\delta$ 7,03 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,37 (s, 6H).
10	1-Azidometil-3,5-bis-trifluorometilbenceno	CCF $R_f$ = 0,42 (hex/EtOAc (20:1)). $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) $\delta$ 7,95 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 4,58 (s, 2H). IR: 2.105 $\text{cm}^{-1}$
11	2-Azidometil-[1,3]dioxolano	$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 5,12 (t, $J$ = 3,5 Hz, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,36 (d, $J$ = 3,5 Hz, 2H).
12	2-Azido-1,1-dimetoxy-etano	$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 4,57 (t, $J$ = 5,8 Hz, 1H), 3,42 (s, 6H), 3,39 (d, $J$ = 5,5 Hz, 2H).
13	(2-Azido-etoxy)-terc-butil-dimetilsilano	$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 3,80 (t, $J$ = 6,6 Hz, 2H), 3,31 (t, $J$ = 6,6 Hz, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); CCF $R_f$ = 0,67 (EtOAc al 30%/Hexano)

# ES 2 307 925 T3

## Preparación 14

### *(2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-metanol*

5 Se disuelve 2-metoxi-5-trifluorometoxi-benzaldehído (9,0 g; 40,9 mmoles) en MeOH (100 ml) y se trata con borohidruro de sodio (1,45 g; 38,3 mmoles). Se agita a T.A. durante 1 h, luego se detiene lentamente con HCl 1N hasta un pH 3. Se concentra, luego se extrae la mezcla acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). Se seca la capa orgánica, se filtra y se concentra. Se purifica el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita usando un gradiente lineal de hexanos al 100% hasta EtOAc al 40%/hexanos para proporcionar (2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-metanol (6,86 g; 75%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,19 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H, J = 2,9; 8,8 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,66 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,85 (s, 3H), 2,21 (t, 1H, J = 6,4 Hz).

## Preparación 15

### *2-Azidometil-1-metoxi-4-trifluorometoxi-benceno*

15 Se disuelve (2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-metanol (4,49 g; 20,2 mmoles) en DMF (40 ml) y se trata con cloruro de tionilo (1,65 g; 22,6 mmoles). Se agita a T.A. durante 2 h, luego se trata con carbonato potásico (5,57 g; 40,3 mmoles), azida de sodio (2,35 g; 36,1 mmoles) y DMSO (40 ml). Se agita la mezcla resultante a T.A. durante una noche, luego se vierte en agua (100 ml) y se extrae con éter (3 x 100 ml). Se combinan las fases orgánicas, y se lavan con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Se seca la capa orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra para proporcionar el compuesto del título (4,77 g; 96%) como un aceite incoloro que se puede usar sin mayor purificación. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,14 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

## Preparación 16

### *Metiléster de ácido 3-oxo-3-pirimidin-5-il-propiónico*

30 Se añade una solución al 25% en peso de metóxido de sodio en metanol (4,5 ml; 19,8 mmoles) a tolueno (40 ml), y se calienta hasta 85°C bajo N<sub>2</sub>. Se disuelve etiléster de ácido pirimidin-5-carboxílico (2,0 g; 13,2 mmoles) en EtOAc (2,1 ml) y se añade en gotas a la solución de tolueno. Se calienta la mezcla de reacción durante 1 h, luego se añade una suspensión de metóxido de sodio (715 mg; 13,2 mmoles) en EtOAc (15 ml) en gotas. Se calienta la mezcla de reacción a 85°C durante toda la noche, luego se enfriá hasta la T.A. y se vierte en una solución de ácido acético glacial (12 ml) y agua (150 ml). Tras agitar durante 1 h a T.A., se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (200 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo una presión reducida hasta proporcionar el compuesto del título como una mezcla de tautómeros: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): forma enol δ 12,43 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,86 (s, 3H); forma ceto δ 9,42 (s, 1H), 9,30 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,74 (s, 2H).

## Preparación 17

### *Metiléster de ácido 3-oxo-3-pirazin-2-il-propiónico*

45 Se disuelve NaOMe (1,5 eq) en tolueno y se calienta hasta 90°C. Se añade una solución de metiléster de 2-pirazina (1,0 eq) y EtOAc (2,0 eq) en tolueno en gotas, y se calienta a 90°C. Tras 20 h, se concentra la mezcla al vacío. Se suspende en exceso de EtOAc y se somete a refljo durante 20 h. Se enfriá hasta la T.A., luego se añade agua y se extrae con EtOAc. Se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título. CCF R<sub>f</sub> = 0,58 (EtOAc/hexanos (1:1)).

## Preparación 18

### *Etiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico*

55 Se trata una solución de isonicotinoilacetato de etilo (2,52 g; 13,0 mmoles) y azida de 3,5-bis-trifluorobencilo (3,54 g; 13,1 mmoles) en DMSO (20 ml) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> triturado (5,72 g; 41,4 mmoles). Se calienta la mezcla hasta 40°C y se agita durante 18 h, luego se diluye con H<sub>2</sub>O y se trata con HCl 1N hasta que la mezcla alcanza un pH 7. Se extrae la mezcla con EtOAc (2 x 50 ml). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con H<sub>2</sub>O (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), luego se seca, se filtra y se concentra la capa orgánica. Se tritura el material crudo con hexanos, luego recristaliza el sólido a partir de EtOAc al 40%/hexanos para proporcionar el compuesto del título (2,80 g; 48%). EM (IE+) 445,2 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (dd, 2H, J = 1,5; 4,4 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,13 (dd, 2H, J = 2,0; 4,4 Hz), 5,56 (s, 2H), 4,27 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 1,28 (t, 3H, J = 7,3 Hz). (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) analítico: Calculado: C: 51,36; H: 3,18; N: 12,61. Encontrado C: 51,35; H: 3,21; N: 12,52.

65 Mediante un procedimiento análogo a la preparación 18, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

## ES 2 307 925 T3

Prep. N. <sup>o</sup> :	Producto	Datos físicos
19	Etiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 382,1 (M+1), EM (ES-) 380,0. <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,86 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,42 (c, 2H, J = 7,4 Hz), 2,50 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, J = 7,4 Hz)
20	Etiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 431,1 (M+H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,76 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,40 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).
21	Etiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	R <sub>f</sub> = 0,42 (hexanos/EtOAc (2:1)); EM(ES): 444,1 (M+1); <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) δ 7,82 (s, 1H), 7,4–7,6 (m, 5H), 7,20 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,35 (c, 2H), 1,27 (t, 3H).
22	Metiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 431,29 (M+1); CCF R <sub>f</sub> = 0,29 (EtOAc/hexanos (1:1))
23	Metiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,34 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 3,91 (s, 3H)
24	Etiléster de ácido 1-(3,5-dicloro-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 377,0; 379,0 (M+1); CCF R <sub>f</sub> = (MeOH al 7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
25	Metiléster de ácido 1-(3,5-dicloro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 363,0, 365,0 (M+1) <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> = 0,38 (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
26	Metiléster de ácido 5-piridin-3-il-1-(3-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 363,2; 364,2 (M+1) <sup>+</sup>
27	Metiléster de ácido 5-piridin-3-il-1-(4-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 363,2; 364,2 (M+1) <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> = 0,28 (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
28	Metiléster de ácido 1-(2,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 431,2; 432,2 (M+1) <sup>+</sup> .

## ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
29	Metiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES+) 431,0 (M+1) <sup>+</sup> , EM (ES-) 429,0 (M-1) <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,70 (dd, 1H, J = 1,8; 4,9 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,51 (dt, 1H, J = 1,9; 7,8 Hz), 7,41 (s, 2H), 7,40 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).
30	Metiléster de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 331,1; 332,2 (M <sup>+</sup> +1); R <sub>f</sub> = 0,19 (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).

## Preparación 31

*Etiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico*

Se combina una solución de étoxido de sodio (5,5 ml; 21% en peso en etanol) y malonato de dietilo (2,50 ml; 16,5 mmoles) en etanol (26 ml) con una solución de 1-azidometil-3,5-bis-trifluorometil-benceno (4,40 g; 16,3 mmoles) en etanol (6 ml), y se calienta hasta 80°C. Tras 7 h, se enfriá hasta la T.A. y se concentra la mezcla al vacío. Se disuelve el aceite viscoso en H<sub>2</sub>O (20 ml) y se añade HCl 1N acuoso hasta que la solución alcanza un pH 2-3. Se recoge el precipitado blanco mediante filtración y se seca bajo una presión reducida para proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 384,0 (M+H), EM (ES-) 382, 1 (M-H); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,15 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

## Preparación 32

*Etiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico*

Se combina PCl<sub>5</sub> (5,73 g; 27,5 mmoles) con una solución de etiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (5,30 g; 13,8 mmoles) en tolueno (150 ml), y se calienta hasta 50°C. Tras 2 h, se enfriá hasta la T.A., se concentra la solución y se disuelve el material crudo en éter (100 ml). Se lava la solución orgánica con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se seca, se filtra y se concentra. Se purifica el material crudo haciéndolo pasar por un lecho corto de gel de sílice usando un gradiente lineal EtOAc del 50% al 80%/hexanos, luego se recristaliza desde dietiléter:éter de petróleo (1:1) (150 ml). EM(ES) 402,0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 4,43 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 1,40 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

## Preparación 33

*Etiléster de ácido 1-(3,5-dicloro-bencil)-5-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico*

Se combina dietil-malonato (1,91 g; 11,9 mmoles), 3,5-diclorobencilazida (2,40 ml; 11,9 mmoles) y carbonato de potasio (4,94 g; 35,8 mmoles) en DMSO (15 ml), y se calienta la mezcla durante 8 h a 50°C. Se diluye la mezcla fría con agua, se ajusta el pH hasta 5-6 con HCl acuoso y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavan los extractos combinados con agua, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran al vacío. La cromatografía del residuo resultante sobre gel de sílice usando un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH proporciona 3,28 g del compuesto del título como un aceite. EM(ES) 316,0; 318,0 (M+1)<sup>+</sup>.

## Preparación 34

*Etiléster de ácido 5-cloro-1-(3,5-dicloro-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico*

Se combina el etiléster de ácido 1-(3,5-dicloro-bencil)-5-hidroxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1 eq) con PCl<sub>5</sub> (2 eq) en tolueno, y se calienta a 40-50°C hasta que se completa la reacción. Se concentra la mezcla, se trata con

# ES 2 307 925 T3

NaHCO<sub>3</sub> acuoso y se extrae con Et<sub>2</sub>O. Se secan los extractos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentran y se purifican mediante cromatografía sobre gel de sílice. EM(ES) 334,0; 336,0 (M+1)<sup>+</sup>.

## 5 Preparación general B

Se añade una solución de LiOH·H<sub>2</sub>O (10 eq) en agua a una solución del éster apropiado (1 eq) en dioxano, y se agita durante una noche. Se acidifica hasta un pH de 1-2 con solución de HCl 5N y se recoge el precipitado mediante filtración. Se seca el material al vacío para proporcionar el producto deseado.

10

Mediante el procedimiento de la preparación general B, se pueden preparar los siguientes compuestos.

15

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
35	Ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 372 (M <sup>+</sup> -1); <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO) 5,89 (s, 2H); 8,03 (s, 2H); 8,15 (s, 1H).
36	Ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 415 (M <sup>+</sup> -1); <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO) 5,76 (s, 2H); 7,43 (d, 2H, J = 5,9 Hz); 7,70 (s, 2H); 8,04 (s, 1H); 8,66 (d, 2H, J = 5,9 Hz).
37	Ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 418,1 (M+1).
38	Ácido 1-(3,5-dcloro-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 349,0; 351,0 (M+1).
39	Ácido 5-cloro-1-(3,5-dicloro-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM (FAB) 305,9 M <sup>+</sup> ; CCF R <sub>f</sub> = 0,05 (MeOH al 7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
40	Ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM (ES-) 415,1 (M-H); <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13,05 (s a, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,85 (dt, 1H, J = 2,0; 7,8 Hz), 7,71 (s, 2H), 7,48 (dd, 1H, J = 4,9; 7,8 Hz), 5,79 (s, 2H).

65

## ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
41	Ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM (ES-) 352,1. (M-H); $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7,31 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).
42	Ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	$R_f$ = 0,40 (CHCl <sub>3</sub> /MeOH (2:1)); EM(ES): 416,1 (M+1)
43	Ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9,27 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 5,69 (s, 2H)
44	Ácido 1-(3,5-bis-dicloro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 349,0; 351,0 (M+1)
45	Ácido 5-piridin-3-il-1-(3-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 349,1; 350,2 (M+1)
46	Ácido 5-piridin-3-il-1-(4-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 349,2; 350,2 (M+1)
47	Ácido 1-(2,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 417,2 (M+1)
48	Ácido 1-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES+) 395,2 (M+1) <sup>+</sup> . $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12,99 (s a, 1H), 8,66 (d, 1H, $J$ = 3,9 Hz), 8,58 (s, 1H), 7,88 (dt, 1H, $J$ = 2,0; 7,8 Hz), 7,51 (dd, 1H, $J$ = 4,9; 7,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, $J$ = 2,4; 8,8 Hz), 7,01 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,58 (s, 3H).

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
49	Ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 317,1, 318,2 ( $M^+ + 1$ )

## Preparación general C

Se añade *N,O*-dimetil-hidroxilamina (1,3 eq), EDCI (1,3 eq), y DMAP (0,6-1,3 eq) a una solución del ácido carboxílico apropiado (1 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3M). Se agita la solución a T.A. durante 5-24 h, luego se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con agua,  $\text{NaHCO}_3$  saturado y salmuera. Se seca, se filtra y se concentra la solución orgánica y se purifica el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita o mediante recristalización.

Mediante el procedimiento de la preparación general C, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
50	metoxi-N-metil-amida de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 460,1 ( $M - H$ ), EM(ES-) 458,1 ( $M - H$ ); $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,72 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,43 (s, 2H), 7,36 (dd, 1H, $J = 4,8; 7,7$ Hz), 5,57 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,33 (s a, 3H).
51	Metoxi-N-metil-amida de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 397,1 ( $M + H$ ), EM(ES-) 395,1 ( $M - H$ ); $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,86 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,45 (s a, 3H), 2,46 (s, 3H)
52	Metoxi-N-metil-amida de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 461,2 ( $M + 1$ ); CCF $R_f = 0,47$ (MeOH al 5%/ $\text{CHCl}_3$ )

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
53	Metoxi-N-metil-amida de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 417,0 (M+H); $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,88 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,40 (s a, 3H).
54	Metoxi-N-metil-amida de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,30 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,38 (s a, 3H).
55	Metoxi-N-metil-amida de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,75 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,50 (s, 2H), 7,21 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 5,57 (s, 2H), 3,87 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H); EM (m/e): 460,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
56	Metoxi-N-metil-amida de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,79 (s, 1H), 7,52–7,44 (m, 5H), 7,24–7,22 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,33 (s, 3H). EM (m/e): 459,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
57	Metoxi-N-metil-amida de ácido 1-(3,5-dicloro-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 392,22 (M+1)
58	Metoxi-N-metil-amida de ácido 1-(3,5-dicloro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 392,1; 394,0 (M+1) $^+$ . $R_f = 0,30$ (MeOH al 6,7%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).
59	Metoxi-N-metil-amida de ácido 5-piridin-3-il-1-(3-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 392,2; 393,2 (M+1) $^+$ . $R_f = 0,31$ (MeOH al 6,7%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
60	Metoxi-N-metil-amida de ácido 5-piridin-3-il-1-(4-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 392,2; 393,3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> . $R_f = 0,19$ (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
61	Metoxi-N-metil-amida de ácido 1-(2,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 460,2; 461,2 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> . $R_f = 0,22$ (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
62	Metoxi-N-metil-amida de ácido 1-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES+) 438,2 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,65 (dd, 1H, $J = 2,0; 4,9$ Hz), 8,48 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,66 (dt, 1H, $J = 2,0; 8,3$ Hz), 7,34 (dd, 1H, $J = 4,9; 8,3$ Hz), 7,11 (dd, 1H, $J = 2,0; 8,8$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,75 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 5,45 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,34 (s a, 3H).
63	Metoxi-N-metil-amida de ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	EM(ES) 360,2; 361,2 ( $M^++1$ ); $R_f = 0,07$ (EtOAc al 50% / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

## Preparación 64

[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol

Se disuelve metiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (10,0 g) en MeOH (110 ml). Se añade NaBH<sub>4</sub> (2,64 g; 3 eq) y se calienta a reflamo durante una noche (70°C). Se enfriá hasta la T.A. y se vierte lentamente en un embudo de decantación que contiene un volumen igual de agua; se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se seca la capa orgánica, se concentra y se recristaliza a partir de EtOAc/hexanos para proporcionar 7,0 g (75%) del compuesto del título. EM(ES) 403,2 ( $M+1$ ); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,65 (dd,  $J = 5,2; 1,6$  Hz, 1H) 8,53-8,52 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,56-7,53 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,59 (s, 2H).

## Preparación 65

1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído

Se añade una solución de LiBH<sub>4</sub> (65 ml; 2M en THF) a una solución de etiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (15,0 g; 37,3 mmoles) en THF (150 ml) a 0°C. Una vez completada la adición, se agita la solución a T.A. durante 6 h., luego se vuelve a enfriar hasta 0°C. Se detiene lentamente con una adición lenta de HCl 5N (50 ml). Se agita a T.A. durante 30 min., luego se neutraliza con NaOH 5N. Se diluye la mezcla con agua (100 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), luego se secan, se filtran y se concentran hasta proporcionar el alcohol, que se puede usar en la siguiente reacción sin mayor purificación.

## ES 2 307 925 T3

Se añade peryodinano de Dess-Martin (19,0 g; 44,8 mmoles) a una solución a 0°C del alcohol anterior en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). Se agita a 0°C durante 15 min., luego a T.A. durante 2 h. Se añade más peryodinano de Dess-Martin (1,7 g; 4,0 mmoles) y se agita a T.A. durante 1 h. Se vierte la solución en NaOH 5N (70 ml) y se extrae con éter (3 x 150 ml). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con NaOH 1N (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), luego 5 se secan, se filtran y se concentran. Se purifica el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita hasta proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 358,1 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 5,67 (s, 2H).

10 Mediante un procedimiento similar a la preparación 65, se puede preparar el siguiente compuesto.

10

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
66	1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído	EM(ES) 401,1 (M+1). <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,14 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,13 (dd, J = 4,0; 1,7 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H).

25

### Preparación 67

#### *1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído*

30 Se añade borohidruro de sodio (1,70 g; 0,045 moles) a una solución de etiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (5,0 g; 0,011 moles) en EtOH (70 ml) y se calienta la mezcla a reflujo. Tras 2 h, se enfriá hasta la T.A. y se añade la mezcla de reacción a HCl 0,5N (200 ml) y cloruro de metileno (200 ml). Se separan las capas y se extrae la capa acuosa con cloruro de metileno (50 ml). Se secan las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran hasta proporcionar [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol.

35

40 Se disuelve el [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol crudo (3,90 g; 0,0097 moles) en DMSO (30 ml) y se añade N,N-diisopropiletilamina (6,77 ml; 0,039 moles). Se añade a esta solución complejo de trióxido de azufre-piridina (3,09 g; 0,019 moles) en DMSO (30 ml), y se agita a T.A. Tras 2 h., se añade la mezcla de reacción a EtOAc (150 ml) y HCl 0,5N (200 ml), y se separan las capas. Se extrae la capa acuosa con EtOAc (50 ml). Se combinan las capas orgánicas y se lavan con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y HCl 1,0N (100 ml). Se seca la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra hasta proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,91 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,69 (s, 2 H), 7,55-7,49 (m, 5H), 5,86 (s, 2H); EM(m/e): 400 (M<sup>+</sup>+1).

45

### Preparación 68

#### *1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-prop-2-in-1-ol*

50

55 Se disuelve 1-cloro-2-etinil-benceno (22,1 g; 162 mmoles) en THF (300 ml) y se añade lentamente bromuro de magnesio (50 ml, 3,0M en éter). Se agita la solución a T.A. durante 40 min, luego se añade una solución de 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído (29,6 g; 82,8 mmoles) en THF (160 ml). Se agita la mezcla resultante a T.A. durante 2 h, luego se vierte en agua fría (500 ml) y HCl 1N, y se extrae con EtOAc (3 x 200 ml). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con NaHCO<sub>3</sub> saturado (200 ml) y salmuera, luego se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. Se purifica el material crudo triturando con éter al 30%/hexanos hasta proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 494,0 (M+1), EM (ES-) 492,0(M-1); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H, J = 1,9; 7,3 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 1,4; 7,9 Hz), 7,25 (dt, 1H, J = 2,0; 7,3 Hz), 7,19 (dt, 1H, J = 1,5; 7,3 Hz), 5,92 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,62 (s, 2H), 2,79 (d, 1H, J = 6,4 Hz).

60

65 Mediante un procedimiento similar a la preparación 68, usando el aldehído y el alquino apropiados, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

65

## ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
5	69 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-prop-2-in-1-ol	EM(ES) 536,0 (M+1); $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,82 (s, 1H), 7,56–7,12 (m, 11H), 5,85 (s, 1H), 5,59 (s, 2H).
10	70 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol	EM(ES) 502,2 (M+1), CCF $R_f = 0,29$ (EtOAc/Hexano al 50%)
15	71 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-fluoro-fenil)-prop-2-in-1-ol	EM(ES) 520,2 (M+1), CCF $R_f = 0,39$ (EtOAc/Hexano al 50%)
20	72 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1[1,2,3]triazol-4-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-prop-2-in-1-ol	EM(ES) 570,1 (M+1), CCF $R_f = 0,36$ (EtOAc/Hexano al 50%)
25	73 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-fluoro-fenil)-prop-2-in-1-ol	EM(ES) 520,1 (M+1), CCF $R_f = 0,34$ (EtOAc/Hexano al 50%)
30	74 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-il]-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-but-2-in-1-ol	EM(ES) 528,1 (M+1); CCF ( $\text{Et}_2\text{O}$ al 50% en hexanos): $R_f = 0,2$ .
35	75 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-il]-4-(terc- $\square$ eser-dimetil-silaniloxi)-but-2-in-1-ol	EM(ES) 570,1 (M+1); CCF ( $\text{Et}_2\text{O}$ al 50% en hexanos): $R_f = 0,1$ .
40	76 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-pent-2-in-1-ol	EM(ES) 542,0 ( $M^++1$ ); CCF ( $\text{Et}_2\text{O}$ al 50% en hexanos): $R_f = 0,2$ .
45	77 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-il]-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-but-2-in-1-ol	EM(ES) 571,6 ( $M^++1$ ); CCF(éter al 50% en hexanos): $R_f = 0,3$ .
50		
55		
60		
65		

## ES 2 307 925 T3

## Preparación general D

Se combina el alcohol apropiado (1,0 eq) en diclorometano, se añaden tamices moleculares de 4 $\text{\AA}$  (polvo) y se agita la mezcla. Tras 10 min, se añade *N*-óxido de *N*-metil-morfolina (2,0 eq) en la mezcla anterior y se agita. Tras 10 min, se añade TPAP (0,1eq) a la mezcla y se agita a T.A. Tras 20 min, se filtra la mezcla a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentra el filtrado al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía por esorción súbita sobre gel de sílice hasta proporcionar el compuesto del título.

Mediante el procedimiento de la preparación general D, usando los materiales iniciales apropiados, se preparan y aislan los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
78	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-but-2-in-1-ona	EM(ES) 526,1 (M+1); CCF (Et <sub>2</sub> O al 30% en hexanos): R <sub>f</sub> = 0,2.
79	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-but-2-in-1-ona	EM(ES) 568,1 (M+1); CCF (Et <sub>2</sub> O al 50% en hexanos): R <sub>f</sub> = 0,3.
80	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-pent-2-in-1-ona	EM(ES) 539,9 (M <sup>+</sup> +1); CCF (éter al 50% en hexanos): R <sub>f</sub> = 0,2.
81	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-pent-2-in-1-ona	EM(ES) 582,9 (M <sup>+</sup> +1); CCF(EtOAc al 50% en hexanos): R <sub>f</sub> = 0,4.
82	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-but-2-in-1-ona	M(ES) 569,0 (M <sup>+</sup> +1); CCF (EtOAc al 50% en hexanos): R <sub>f</sub> = 0,1.

# ES 2 307 925 T3

## Preparación 83

### *1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona*

5 Se disuelve 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona (33,5 g; 67,8 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) y se trata con MnO<sub>2</sub> (50,0 g; 556 mmoles). Se agita la mezcla a T.A. durante una noche, después se filtra a través de un lecho corto de Celite® y se concentra el filtrado. Se purifica el material crudo triturando con éter al 30%/hexanos. EM(ES) 492,1 (M+1). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H, J = 1,5; 7,8 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 1,4; 7,8 Hz), 7,40 (dt, 1H, J = 1,5; 7,4 Hz), 7,29 (dt, 1H, J = 1,5, 7,4 Hz), 5,68 (s, 2H).

## Preparación general E

15 Bajo N<sub>2</sub>, se carga un matraz secado al horno con cloruro de oxalilo (2M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 1,2 eq) y se enfriá en una suspensión de hielo seco/acetona. Se añade DMSO (3 eq) lentamente con una jeringa y se agita durante 45 min. Se añade el alcohol de interés (1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (0,4M) lentamente con una jeringa y se agita durante 1 h. Luego se añade TEA (5 eq) lentamente con una jeringa y se agita durante 90 min mientras se deja calentar el baño hasta la T.A. Se detiene la reacción con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y H<sub>2</sub>O, se extrae con éter, se lavan los orgánicos combinados 20 con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran al vacío. Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice.

25 Mediante el procedimiento de la preparación general E, usando los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

25

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
30	84 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-fenil-propinona	EM(ES) 500,1 (M+1), CCF R <sub>f</sub> = 0,55 (EtOAc/Hexano al 50%)
35	85 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propinona	EM(ES) 518,2 (M+1), CCF R <sub>f</sub> = 0,55 (EtOAc/Hexano al 50%)
40	86 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propinona	EM(ES) 568,0 (M+1), CCF R <sub>f</sub> = 0,57 (EtOAc/Hexano al 50%)
45	87 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-fluoro-fenil)-propinona	EM(ES) 518,0 (M+1), CCF R <sub>f</sub> = 0,48 (5 EtOAc/Hexano al 50%)
50		
55		
60		

65

# ES 2 307 925 T3

Preparación 88

*1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-metil-4-trimetilsilaniloxi-pent-2-in-1-ona*

5 Se disuelve 3-metil-3-trimetilsiloxi-1-butino (1,17 g; 7,5 mmoles; 1,3 eq) en THF (7 ml) y se enfriá hasta 0°C. Se añade bromuro de etilmagnesio (2,3 ml de una solución 3,0M en éter; 7,5 mmoles; 3 eq) en gotas y se agita a 0°C durante 30 min. Se añade 1-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído (1,0 g; 2,5 mmoles) como una solución en THF (7 ml). Se agita a 0°C durante 1 h., luego se calienta hasta la T.A. Tras 3 h, se detiene añadiendo NH<sub>4</sub>Cl saturado (25 ml). Se extrae con EtOAc (2 x 25 ml), se lavan las capas orgánicas combinadas 10 con salmuera (25 ml), se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran.

15 Se vuelve a disolver el alcohol crudo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12,5 ml) y se añade óxido de manganeso activado (1,09 g; 12,5 mmoles; 5 eq.). Se somete la mezcla a un tratamiento de ultrasonidos durante 2 min., luego se agita a T.A. durante 24 h. Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite® y se concentra el filtrado. Se purifica el residuo mediante 20 cromatografía (gel de sílice, gradiente de hexanos/EtOAc de (3:1) a (1:1)) para proporcionar 605 mg (44%) de la alquinil-cetona deseada. CCF: R<sub>f</sub> = 0,51 (hexanos/EtOAc (1:2)); EM(ES): 555,1 (M+1), 465,1 (M-OSiMe<sub>3</sub>).

Usando un procedimiento similar a la preparación 88, con los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

20

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
25	89 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-metoxi-but-2-in-1-ona	CCF: R <sub>f</sub> = 0,33 (hexanos/EtOAc (1:2)) EM(ES) 469,1 (M+1)
30	90 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-metil-4-trimetilsilaniloxi-pent-2-in-1-ona	p.f. = 105°C ; CCF : R <sub>f</sub> = 0,86 (hexanos/EtOAc (1:2)); EM(ES) 555,2 (M+1), 465,2 [(M-OSiMe <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> ]
35	91 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-terc-butoxi-pent-2-in-1-ona	p.f. = 87–90°C; CCF: R <sub>f</sub> = 0,55 (hexanos/EtOAc (2:1)); EM(ES) 482,0 (M+1), 426,0 [(M-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> ]
40	92 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-metoxi-but-2-in-1-ona	p.f.: 94–96°C; CCF: R <sub>f</sub> = 0,35 (hexanos/EtOAc (2:1)); EM(ES) 426,0 (M+1)
45	93 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-metil-4-trimetilsilaniloxi-pent-2-in-1-ona	CCF: R <sub>f</sub> = 0,58 (hexanos/EtOAc (2:1)); EM(ES) 511,9 (M+1), 422,0 [(M-OSiMe <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> ]
50		
55		
60		
65		

# ES 2 307 925 T3

## Preparación 94

### *1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona*

- 5 Se enfriá una solución de 1-cloro-2-etinilbenceno (4,0 ml; 32,8 mmoles) en THF anhidro (25 ml) bajo nitrógeno a 0°C. Se añade bromuro de etilmagnesio con una jeringa; 3,0M en éter (9,7 ml; 29,3 mmoles) mientras se agita. Tras 30 min, se retira el baño de hielo y se añade con una jeringa una solución de metoxi-N-metil-amida de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (10,73 g; 23,4 mmoles) en THF (35 ml). Tras 2 h, se detiene con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrae con EtOAc, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío.
- 10 Se purifica mediante cromatografía (gel de sílice; gradiente de hexanos/EtOAc) hasta proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 534,0 (M+1); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s,1H), 7,56-7,12 (m, 11H), 5,59 (s, 2 H).

Mediante un procedimiento similar a la preparación 94, usando los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar los siguientes compuestos.

15

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
20 95	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona	EM(ES) 472,1 (M+H), 470,1 (M-H); <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, J = 7,9; 1,6 Hz), 7,71 (s, 2H), 7,47 (dd, 1H, J = 8,2; 1,3 Hz), 7,41 (dt, 1H, J = 7,9; 1,6 Hz), 7,31 (dt, 1H, J= 8,2; 1,3 Hz), 5,66 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).
25 96	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona	p.f.: 50–54°C; EM (m/e): 535 (M+H <sup>+</sup> ); CCF : R <sub>f</sub> = 0,34 (EtOAc: Hexanos (2:1))
30 97	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona	p.f.: 100–101°C; EM (m/e): 535 (M+H <sup>+</sup> ); CCF: R <sub>f</sub> = 0,12 (EtOAc :Hexanos (1:1)).
35 98	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona	p.f.: 168–169°C ; EM (m/e): 536 (M+H <sup>+</sup> ); CCF: R <sub>f</sub> = 0,27 (Sílice, EtOAc:Hexanos (1:1)).

55

60

65

## ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
99	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-but-2-in-1-ona	EM(ES) 570,2 (M <sup>+</sup> ). CCF R <sub>f</sub> = 0,40 (EtOAc al 40%/hexanos)
100	1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-metil-4-trimetilsilaniloxi-pent-2-in-1-ona	EM(ES) 556,1 (M <sup>+</sup> ). CCF R <sub>f</sub> = 0,31; (EtOAc al 30%/hexanos)
101	1-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-clorofenil)-propinona	EM(ES) 536,0 (M <sup>+</sup> ) R <sub>f</sub> = 0,62; (EtOAc /hexanos (1:1))
102	3-(2-cloro-fenil)-1-[1-(3,5-dicloro-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-propinona	EM(ES) 467,1; 469,1 (M+1) <sup>+</sup> . R <sub>f</sub> = 0,52; (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
103	3-(2-cloro-fenil)-1-[1-(3,5-dicloro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-1-propinona	EM(ES) 466,9; 468,9 (M+1) <sup>+</sup> . R <sub>f</sub> = 0,51; (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
104	3-(2-cloro-fenil)-1-[5-piridin-3-il-1-(3-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-propinona	EM(ES) 467,2; 469,2 (M+1) <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> = 0,41; (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
105	3-(2-cloro-fenil)-1-[5-piridin-3-il-1-(4-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]-triazol-4-il-propinona	EM(ES) 467,2; 469,2 (M+1) <sup>+</sup> . R <sub>f</sub> = 0,40; (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
5 10	106 1[1-(2,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona	EM(ES) 535,1; 537,1 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> . $R_f = 0,67$ ; (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
15 20 25 30	107 3-(2-cloro-fenil)-1-[1-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-propinona	EM(ES+) 513,1 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,69 (dd, 1H, J = 1,5; 4,9 Hz), 8,52 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,65 (dt, 1H, J = 2,0; 7,8 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 2,0; 7,8 Hz), 7,42 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,25 (dt, 1H, J = 1,5; 7,8 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 2,0; 8,8 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,47 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).
108	3-(2-Cloro-fenil)-1-[1-(3,4-difluoro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-propinona	EM(ES) 435,2; 437,2 ( $M^++1$ ); $R_f = 0,48$ EtOAc/CH <sub>2</sub> C <sub>1</sub> <sub>2</sub> al 50%)

## Preparación general F

35 Se trata una solución de la *N*-metoxi-*N*-metil-amida apropiada (1,0 eq.) en THF con bromuro de etinil-magnesio (2,0 eq) a 0°C. Se agita durante 2 h., luego se calienta hasta la T.A. Se añade solución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl lentamente. Se extrae con éter. Se secan las capas orgánicas combinadas con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran al vacío. Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice.

40 Mediante el procedimiento de la preparación general F, se pueden preparar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
45 50	109 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(metoxi-metil-amino)-2-propenona	EM(ES) 486,2 ( $M^++1$ ); CCF (acetona al 33% en hexanos): $R_f = 0,1$ .
55 60	110 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(metoxi-metil-amino)-2-propenona	EM(ES) 486,2 ( $M^++1$ ); CCF(acetona al 33% en hexanos): $R_f = 0,1$ .
65	111 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(metoxi-metil-amino)-2-propenona	EM(ES) 443,1 ( $M^++1$ ); CCF (acetona al 33% en hexanos): $R_f = 0,1$ .

# ES 2 307 925 T3

## Preparación 112

### (1,1-dimetil-2-nitro-etoxy)-trimetil-silano)

5 A una solución de nitrometano (100 g; 1,64 mmoles) y acetona (5 ml), se añade una cantidad catalítica de tetrametilguanidina. Usando una bomba de jeringa, se añade acetona (115 ml; 1,64 mmoles) durante un período de 72 h. a la solución agitada a T.A. En un matraz separado, se combinan clorotrimetilsilano (206 ml; 1,64 mmoles) e imidazol (123 g; 1,8 mmoles) a 0°C. Se transfiere la solución de nitrometano/acetona a la mezcla de trimetilsilil-imidazol y se deja agitar la mezcla resultante durante 18 h a T.A. Luego se enfriá la reacción hasta 0°C, se diluye con éter frío (450 ml) y se lava con HCl 1N frío (200 ml x 2). Se lava la capa orgánica con salmuera (300 ml). Se concentra lentamente el material crudo al vacío sin calentamiento. Se purifica mediante destilación para proporcionar el compuesto del título.  
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,20 (s, 2H), 1,28 (s, 6H), 0,01 (s, 9H).

## Preparación 113

### 1-Yodo-2-metoxi-etano

15 Se añade yoduro de sodio (70,5 g; 0,47 moles) a una solución de 1-bromo-2-metoxi-etano (47,0 g; 0,34 moles) en acetona y se calienta a refluo. Tras 50 h, se vierte la mezcla de reacción en agua con hielo y se extrae con éter. Se lava la capa orgánica con solución saturada de tiosulfato de sodio (x 3), luego con agua y salmuera. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo una presión reducida hasta proporcionar el compuesto (54,0 g; 87%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,65 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,40 (s, 3H), 3,26 (t, 2H, J = 6,9 Hz).

## Preparación general G

25 Se combinan el alquil-haluro de interés (1 eq) y AgNO<sub>2</sub> (1,1 eq) en éter, se cubre el matraz con una hoja de aluminio y se calienta a refluo. Se añade más AgNO<sub>2</sub> (0,3 eq) si es necesario hasta que se completa mediante CCF. Luego se enfriá hasta la T.A., se filtra la mezcla a través de Celite®. Se seca el filtrado sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. Se purifica mediante destilación al vacío o cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice.

30 Mediante el procedimiento de la preparación general G, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
114	2-(2-nitro-etyl)-[1,3]dioxolano	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 5,02 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 6, 7 Hz, 2H), 4,02–3,94 (m, 4H), 2,43 (m, 2H).
115	1-metoxi-2-nitro-etano	CG/EM [IE+] 105,0 (M) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,51 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,90 (t, 2H, J = 4,8 Hz; 3,37 (s, 3H).
116	nitrometil-ciclopropano	CG/EM [IE+] 101,0 (M) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,20 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 1,48 (m, 1H), 0,76 (m, 2H), 0,45 (m, 2H).

## Preparación 117

### [1-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-5-cloro-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-clorofenil)-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-isoazol-4-il]-metanona

60 Se añade trietilamina (17,9 ml; 0,128 moles) a una suspensión de 1-[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-cloro-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-clorofenil)-propinona (60,0 g; 0,122 moles) y diisocianato de 1,4-difenileno (58,6 g; 0,366 moles) en tolueno (450 ml). Se calienta la reacción hasta 80°C y se añade una solución de 2-(2-nitroetoxi)tetrahidropirano (34,0 ml; 0,241 moles) en tolueno (200 ml) durante 3 h, luego se calienta durante 5,5 h más. Se añade más trietilamina (2,7 ml; 0,019 moles), diisocianato de 1,4-difenileno (8,8 g; 0,055 moles) y 2-(2-nitroetoxi)tetrahidropirano (5,1 ml; 0,036 moles), y se calienta durante 4 h más. Se agita durante toda una noche a T.A., luego se filtra a través de Celite® y se concentra el filtrado al vacío hasta obtener un aceite. Con una agitación vigorosa, se añade heptano (1 l) durante 30 min, se agita durante 30 min más, se filtra y se seca para obtener el compuesto del título crudo. Se añade

# ES 2 307 925 T3

el producto crudo a dietiléter (700 ml), se trata con carbono lavado con ácido (4 g) y se filtra a través de Celite®. Se concentra la solución para proporcionar 108 g de material. Se añade heptano (500 ml) durante 30 min, se agita durante 1 h, se seca hasta obtener el compuesto del título: EM (m/e): 649(M<sup>+</sup>). Análisis para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: calculado: C: 40,35; H: 2,66; N: 13,44; encontrado: C: 40,03; H: 2,70; N: 13,33.

5

Mediante un procedimiento similar a la preparación 117, usando las condiciones y los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
118	1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(2,2-dimetoxietil)-isoxazol-4-il]-metanona	EM (ASPCI): <i>m/z</i> = 633,9 (M-(OMe) <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,72 (s, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 6,2; 2,7 Hz, 1H), 7,48–7,10 (m, 10 H), 5,37 (s, 2H), 4,70 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 3,41 (s, 6H), 3,70 (c, <i>J</i> = 6,25 Hz, 2H), 3,21 (s, 6H), 3,1–3,2 (m, 2H).
119	1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-{5-(2-cloro-fenil)-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]-isoxazol-4-il}-metanona	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,34–1,70 (m, 6H), 3,23 (dt, 2H, <i>J</i> = 6,84; 1,70 Hz), 3,41–3,51 (m, 1H), 3,72–3,79 (m, 2H), 4,07 (dt, <i>J</i> = 9,83; 6,68 Hz, 1H), 4,59 (t, <i>J</i> = 3,30 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 7,06; 1,17 Hz, 1H), 7,32–7,36 (m, 3H), 7,39–7,44 (m, 2H), 7,61 (dt, <i>J</i> = 7,82; 2,12, 1H), 7,71 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,64; 1,76 Hz), 7,83 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, <i>J</i> = 2,05 Hz), 8,78 (dd, 1H, <i>J</i> = 4,87; 1,47 Hz).
120	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-metanona	Masa exacta 691,14 ; EM(ESI) 714,1 m/z (M+Na); <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,38–1,80 (m, 6H), 3,48 (m, 1H) 3,78 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,93 (AB c, 2H, <i>J</i> = 13,31 Hz, Av=64,63 Hz) 5,47 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,33–7,43 (m, 4H), 7,70 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,51; 2,04 Hz), 7,86 (s, 1H), 8,78 (m, 2H).
121	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-metanona	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,40–1,72 (m, 6H), 3,45–3,50 (m, 1H), 3,75–3,81 (m, 1H), 4,69 (t, 1H, <i>J</i> = 3,23 Hz), 4,94 (AB c, 2H, <i>J</i> = 13,19, Δv = 66,43 Hz), 5,51 (s, 2H), 7,25–7,30 (m, 1H), 7,35–7,44 (m, 5H), 7,57–7,60 (m, 1H), 7,69–7,71 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 8,76 (dd, 1H, <i>J</i> = 4,86; 1,67 Hz); CCF R <sub>f</sub> = 0,3 (éter al 10% /diclorometano).

## ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
122	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-{5-(2-cloro-fenil)-3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxy)-ethyl]-isoxazol-4-il}-metanona	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,32–1,72 (m, 6H), 3,23 (td, 2H, J = 6,75; 1,39 Hz) 3,44 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 4,07 (dt, 1H, J = 9,76; 6,83 Hz), 4,60 (t a, 1H, J = 3,32 Hz) 5,43 (s, 2H), 7,17–7,20 (m, 3H), 7,32–7,43 (m, 4H), 7,72 (dd, 1H, J = 7,71; 1,66 Hz), 7,86 (s, 1H), 8, 80 (m, 2H).
123	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloxyimethyl)-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 691,2 (M+1), <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,84 (s, 1H), 7,72–7,18 (m, 11H), 5,48 (s, 2 H), 4,96 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,80–1,37 (m, 6H).
124	1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 663,1 (M+1), <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,80 (s, 1H), 7,67 (dd, J= 7,8 Hz; 1,7 Hz, 1H), 7, 56–7,16 (m, 10H), 5,44 (s, 2H), 5,29 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 3,84–3,74 (m, 4H), 3,33 (d, J = 4,4 Hz, 2H).
125	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-clorofenil)-3-[1,3]dioxolan-2-il-metil-isoxazol-4-il]-metanona	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,18 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,68 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,38–7,24 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,27 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 3, 78 (m, 4H), 3, 38 (d, J = 4,1 Hz, 2H); CCF R <sub>f</sub> = 0,13 (50% EtOAc/Hexano).
126	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-{5-(2-cloro-fenil)-3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxy)-ethyl]-isoxazol-4-il}-metanona	EM(ES) 705,5 (M+1); CCF R <sub>f</sub> = 0,15 (EtOAc al 30%/Hexano).

## ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
127	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 693,2 (M+1); CCF R <sub>f</sub> = 0,50 (CH <sub>3</sub> CN al 10%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
128	[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-[1-(3,5-dicloro-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona.	EM(ES) 624,2; 626,2 (M+1) <sup>+</sup>
129	[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-[1-(3,5-dicloro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona	EM(ES) 624,1; 626,1 (M+1) <sup>+</sup>
130	[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-[5-piridin-3-il-1-(3-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona	EM(ES) 624,2, (M+1) <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> = 0,22 (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
131	[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-[5-piridin-3-il-1-(4-trifluorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona	EM(ES) 624,2, (M+1) <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> = 0,20 (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

60

65

## ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
132	[1-(2,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidropiran-2-iloxyimethyl)-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 692,2; 694,2, ( $M+1$ ) <sup>+</sup> . $R_f = 0,43$ (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
133	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(1-metil-1-trimetilsilanoloxi-etyl)-isoxazol-4-il]-metanona	$R_f = 0,49$ (Hex/EtOAc (2:1)); EM(ES) 709,2 ( $M+1$ )
134	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(1-metil-1-trimetilsilanoloxi-etyl)-isoxazol-4-nona	$R_f = 0,85$ (Hex/EtOAc (1:1)); EM(ES) 665,1 ( $M+1$ )
135	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(1-metil-1-trimetilsilanoloxi-etyl)-isoxazol-4-il]-metanona	$R_f = 0,31$ (Hex/EtOAc (3:1)); EM/ES ( $M+1$ ): 707,2
136	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-metoxyimethyl-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 579,2 ( $M+H$ ). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,91 (s, 1H); 7,66–7,68 (m, 3H), 7,31–7,39 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, $J = 7,7$ ; 1,5 Hz), 5,59 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,36 (s, 3H).

60

65

## ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
137	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-ciclopropil-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 575,0 (M+H). $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,92 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,62 (dd, 1H, $J$ = 7,8; 1,4 Hz), 7,32 (dt, 1H, $J$ = 7,8; 1,0 Hz), 7,26 (dt, 1H, $J$ = 7,8; 1,4 Hz), 7,13 (dd, 1H, $J$ = 7,8; 1,0 Hz), 5,55 (s, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,16 (m, 2H), 1,06 (m, 2H).
138	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES+) 549,0 (M+1). $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,89 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,62 (dd, 1H, $J$ = 1,5; 7,8 Hz), 7,32 (dt, 1H, $J$ = 1,4; 7,4 Hz), 7,26 (dt, 1H, $J$ = 1,4; 7,8 Hz), 7,11 (dd, 1H, $J$ = 1,0; 7,8 Hz), 5,53 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).
139	[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-metanona	Masa exacta 689,1 ; EM (ASPCI): 690,0; (M+1), 687,9 (M-1); $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,72 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,32–7,18 (m, 6H), 7,10 (s, 2H), 7,02–7,08 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,81 (ab c, $J$ = 13,5; 22,5 Hz, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 1,30–1,70 (m, 6H).
140	[5-(2-Cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-1-(3,4-difluoro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona	EM(ES) 592,2 (M <sup>+</sup> +1), $R_f$ = 0,42 (EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 50%)

# ES 2 307 925 T3

## Preparación 141

*[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-[1,3] dioxolan-2-il]metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona*

En un recipiente a presión, se combina 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona (0,506 g; 1 eq) en tolueno (0,1M), y 2-azido-metil-[1,3]dioxolano (0,241 g; 2 eq). Se calienta en un baño a 120°C durante 48 h. Luego se concentra y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice hasta proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 663,6 ( $\dot{M}+1$ );  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (s a, 1H), 7,78 (dd,  $J = 7,7$ ; 1,6 Hz, 1H), 7,61-7,49 (m, 3H), 7,41-7,10 (m, 7H), 5,46 (s, 2 H), 5,32 (t,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 4,97 (d,  $J = 3,0$  Hz, 2H), 3,70 (m, 4H).

Usando un procedimiento similar a la preparación 141, se pueden preparar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
142	<i>[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ethyl]-5-(2-cloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona</i>	EM(ES) 735,2 ( $\dot{M}+1$ ); CCF $R_f = 0,35$ (MeOH al 2%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

## Preparación 143

*[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona*

Se añade trimetilsililazida (4,0 ml; 30,1 mmoles) a una solución de 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona (1,50 g; 3,04 mmoles) en tolueno (12 ml) en un tubo cerrado herméticamente. Se calienta la solución hasta 110°C durante 8 h, luego se enfriá hasta la T.A. y se añade más azida de trimetilsililo (2,0 ml; 15 mmoles). Se calienta hasta 110°C durante 16 h. Se enfriá la solución hasta la T.A., se concentra al vacío y luego se añade éter. Se aísla el precipitado blanco mediante filtración para proporcionar 475 mg del compuesto del título. Se concentra el filtrado y se purifica el residuo mediante cromatografía por desorción súbita usando un gradiente lineal de EtOAc del 20% al 80%/hexanos para proporcionar otros 550 mg del producto deseado. Se combinan los sólidos y se secan al vacío (1,0 g; 63%) EM(ES+) 535,0 ( $\dot{M}+1$ ), EM (ES-) 533,0( $\dot{M}-1$ );  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,56 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 5,74 (s, 2H).

## Preparación 144

*[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanona* y *[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-metanona*

Se añade trimetilsilildiazometano (0,40 ml; 2M en Hexano) a una solución de 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona (0,15 g; 0,32 mmoles) en una mezcla (1:1) de THF y éter (2,0 ml). Se agita a T.A. durante 1 a 3 días, luego se concentra al vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice; gradiente de hexanos/EtOAc). Isómero 1: EM(ES) 534,1 ( $\dot{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 5,72 (s, 2H). Isómero 2: EM(ES) 534,1 ( $\dot{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  9,01 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 2H), 5,68 (s, 2H).

## Preparación general H

Se añade lentamente el sustrato de halo-piridina apropiado (1 eq) a una solución enfriada (-60 a -70°C) de LDA (1,2 eq) en THF y se agita durante 1-3 h. Luego se añade DMF (1,7 eq) en gotas y se agita la mezcla fría durante 1-2 h. Se deja calentar la mezcla hasta la T.A., se detiene con agua y se extrae con EtOAc. Se secan los extractos combinados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran. Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice.

## ES 2 307 925 T3

Usando el procedimiento de la preparación general H, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
145	3-cloropiridin-4-carboxaldehído	EM(ES) 142,1 (M+1)
146	4-cloropiridin-3-carboxaldehído	EM(ES) 142,0; 144,0 (M+1)
147	2-cloropiridin-3-carboxaldehído	EM (impacto de electrones) 141,2; 143,3 (M <sup>+</sup> )

### Preparación general I

Se combina el aldehído apropiado (1 eq) con clorhidrato de hidroxilamina (1,1 eq) en una mezcla de EtOH, agua y hielo. Luego se añade NaOH 1N lentamente (2,5 eq) y se agita la mezcla durante 2-4 h a T.A. Se ajusta hasta un pH 7 y se extrae con Et<sub>2</sub>O/EtOAc. Se secan los extractos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentran y se seca el sólido resultante. Se usa sin mayor purificación.

Usando el procedimiento anterior, se pueden preparar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
148	Oxima de 3-cloropiridin-4-carboxaldehído	EM(ES) 157,1; 159,1 (M+1) <sup>+</sup> . R <sub>f</sub> = 0,21 (MeOH al 6,25%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
149	Oxima de 4-cloropiridin-3-carboxaldehído	EM(ES) 157,1; 159,1 (M+1)
150	Oxima de 2-cloropiridin-3-carboxaldehído	EM (IE) 156,3; 158,3 (M+1)
151	Oxima de 2,6-diclorobenzaldehído	R <sub>f</sub> = 0,51 (CHCl <sub>3</sub> /MeOH (20:1)); p.f. = 146,7–148,0°C
152	Oxima de 2,6-difluorobenzaldehído	R <sub>f</sub> = 0,35 (CHCl <sub>3</sub> /MeOH (50:1)); p.f. = 109,7–111,1°C

### Preparación general J

Se combina la oxima apropiada (1 eq) con N-clorosuccinimida (1-1,2 eq) en DMF y se agita a T.A. hasta que se completa la reacción. Luego se vierte la mezcla de reacción en agua con hielo y se extrae con Et<sub>2</sub>O o EtOAc. Se lavan los extractos combinados con agua y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentra y se seca el sólido resultante bajo una presión reducida. Se usa sin mayor purificación.

Usando el procedimiento de la preparación general J, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

## ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
153	Cloro–oxima 3–cloropiridin–4–carboxaldehido	$R_f = 0,71$ (MeOH al 6,25%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ). <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,67 (d, 1H, <i>J</i> = 5, 1 Hz), 8,67 (d, 1H, <i>J</i> = 5,1 Hz), 8,81 (s, 1H), 12,97 (s, 1H).
154	Cloro–oxima 4–cloropiridin–3–carboxaldehido	<sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,74 (d, 1H, <i>J</i> = 5,5 Hz), 8,66 (d, 1H, <i>J</i> = 5,5 Hz), 8,74 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).
155	Cloro–oxima 2–cloropiridin–3–carboxaldehido	EM(ES) 190,0; 192,0 (M <sup>+</sup> )
156	Cloro–oxima diclorobenzaldehido	$R_f = 0,36$ (Hex/EtOAc (6:1)); p.f. = 78,5–79,8°C
157	Cloro–oxima difluorobenzaldehido	p.f.: = 109,8–110,8°C

## 30 Preparación general K

Se combinan la cloro–oxima apropiada (1,0 eq) y el alquino de interés (1,0 eq) en EtOAc o Et<sub>2</sub>O (0,5M). Se añade trietilamina (2,5 eq) y se agita la mezcla a T.A. durante 4–18 h. (Se puede calentar la mezcla hasta 50°C para facilitar la reacción si se desea). Una vez completada la reacción, se trata la mezcla con solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae con éter (2 veces). Se secan las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, luego se filtran y se concentran al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice hasta proporcionar el compuesto del título.

40 Mediante el procedimiento anterior, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

45 (Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

## ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
5 158	1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 679, 1 (M+1); CCF $R_f$ = 0,3 (Et <sub>2</sub> O al 50% en hexanos).
10 159	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-il]-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 721,2 (M+1); CCF $R_f$ = 0,2 (Et <sub>2</sub> O al 50% en hexanos).
15 160	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 692,9 (M <sup>+</sup> +1); CCF $R_f$ = 0,5 (Et <sub>2</sub> O al 50% en hexanos).
20 161	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 736,0 (M <sup>+</sup> +1); CCF $R_f$ = 0,3 (Et <sub>2</sub> O al 50% en hexanos).
25		
30		
35		
40		
45		

50

55

60

65

## ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
162	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(terc- -etal-dimetil-silaniloximetil)- 3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4- il]-metanona	EM(ES) 723 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,3$ (Et <sub>2</sub> O al 50% en hexanos).
163	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(terc- -etal-dimetil-silaniloximetil)- 3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4- il]-metanona	EM(ES) 722,0 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,4$ (Et <sub>2</sub> O al 50% en hexanos).
164	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(terc- -etal-dimetil-silaniloximetil)- 3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4- il]-metanona	EM(ES) 723,3 ( $M^+$ ); CCF $R_f = 0,43$ (EtOAc al 40%/hexanos)
165	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2- cloro-fenil)-5-(1-etal-1- trimetilsilaniloxi-etyl)- isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 709,2 ( $M^+$ ); CCF $R_f = 0,25$ (EtOAc al 30%/hexanos)
166	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(3- cloro-piridin-4-il)-5-(1- metil-1-trimetilsilaniloxi-etyl)- isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 709,1; 711,1 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> .

## ES 2 307 925 T3

Prep. N. <sup>o</sup> :	Producto	Datos físicos
5 167	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(tert- butyl-dimetil-silaniloximetil)-3-(3-cloro-piridin-4-il)- isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 680,1; 83,1 (M+1) <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> = 0,21 (MeOH al 6,25%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
10 168	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(tert- butyl-dimetil-silaniloximetil)-3-(4-cloro-piridin-3-il)- isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 680,1; 682,1 (M+1)
15 169	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(tert- butyl-dimetil-silaniloximetil)-3-(2-cloro-piridin-3-il)- isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 680,3; 682,3 (M+1) <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> = 0,90 (MeOH al 6,25%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
20 170	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(tert- butyl-dimetil-silaniloximetil)-3-(2,6-difluoro-fenil)- isoxazol-4-il]-metanona	R <sub>f</sub> = 0,41 (Hex/EtOAc (3:1)); EM/ES (M+1) = 680,9
25 171	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(tert- butyl-dimetil-silaniloximetil)-3-(2,6-dicloro-fenil)- isoxazol-4-il]-metanona	R <sub>f</sub> = 0,44 (Hex/EtOAc (3:1)); EM/ES (M+1) = 712,9

## ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
172	1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(1-terc-butoxi-ethyl)-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona	CCF $R_f$ = 0,57 (hexanos/EtOAc (2:1)); EM(ES) 634,9 (M+1), 578,8 [(M-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> ]
173	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-fenil)-5-(1-metil-1-trimetilsilaniloxi-ethyl)-isoxazol-4-il]-metanona	CCF $R_f$ = 0,63 (hexanos/EtOAc (2:1)); EM(ES) 664,9 (M+1), 574,9 [(M-OSiMe <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> ]

## Preparación general L

Se disuelve el clorotriazol apropiado (1 eq.) en la amina apropiada (20-120 eq.) y se agita a 50-110°C durante 2-20 h. Se diluye la solución con EtOAc y se lava con HCl 1N, agua y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se seca la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, luego se filtra y se concentra. Se purifica el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice.

Mediante el procedimiento de la preparación general L, usando los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
174	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ethyl]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 757,0 (M <sup>+</sup> +1); CCF (MeOH al 1% en diclorometano): $R_f$ =0,1.

## ES 2 307 925 T3

Prep. N. <sup>o</sup> :	Producto	Datos físicos
5 175	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-(tiomorfolin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ethyl]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 760,0 (M <sup>+</sup> +1); CCF (EtOAc al 33% en Hexano): R <sub>f</sub> = 0,1.
10 176	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-dimetilamin-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ethyl]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 702,1 (M <sup>+</sup> +1); CCF (EtOAc al 33% en Hexano): R <sub>f</sub> = 0,1.
15 177	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ethyl)-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 744,0 (M+1); 741,9 (M-1); CCF (Et <sub>2</sub> O al 50% en Hexano): R <sub>f</sub> = 0,1.
20 178	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(3-cloro-piridin-4-il)-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 731,0 (M+1) <sup>+</sup>
25 179	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(4-cloro-piridin-3-il)-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 731,1; 733,3 (M+1).
30		
35		
40		
45		
50		
55		

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
180	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(2-cloro-piridin-3-il)-isoxazol-4-il]-metanona	EM(ES) 731,4; 733,4 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> ; $R_f = 0,73$ (MeOH al 6,25%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
181	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(2,6-difluoro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona	$R_f = 0,23$ (Hex/EtOAc (3:1)); EM/ES ( $M+1$ ) = 732,0
182	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(terc-butil-dimethylsilaniloximetil)-3-(2,6-dichloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona	$R_f = 0,24$ (Hex/EtOAc (3:1)); EM/ES ( $M+1$ ) = 764,0
183	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(1-metil-1-trimethylsilanolato-ethyl)-isoxazol-4-il]-metanona	$R_f = 0,53$ (Hex/EtOAc (2:1)); EM/ES ( $M+1$ ) = 716,3
184	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(1-tert-butoxy-ethyl)-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona	CCF $R_f = 0,35$ (Hex/EtOAc (1:2)) EM(ES) 686,0 ( $M+1$ ); 629,8 [( $M-C(CH_3)_3$ ) <sup>+</sup> ]
185	[1-(35-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-fenil)-5-(1-metil-1-trimethylsilanolato-ethyl)-isoxazol-4-il]-metanona	p.f.: 142-143°C; CCF $R_f = 0,47$ (hexanos/EtOAc (2:1)); EM(ES) 715,9 ( $M+1$ ), 625,9 [( $M-OSiMe_3$ ) <sup>+</sup> ]

# ES 2 307 925 T3

## Preparación 186

### *1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-4-(tri-n-butilestannanil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol*

5 Se calienta una mezcla de tri-*n*-butil-feniletinil-estannano (11,0 g; 30,0 mmoles) y 3,5-bis-trifluorometil-bencila-azida (9,68 g; 36,0 mmoles) en tolueno (40 ml) a reflamo hasta que se completa la reacción. Se concentra hasta eliminar el disolvente al vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice (elución con éter al 17% en hexanos) hasta proporcionar el compuesto del título (17,5 g; 26,4 mmoles, 88%). EM(ES) 660,1; 662,1(M+1); CCF R<sub>f</sub> = 0,1 (éter al 17% en hexanos).

## 10 Preparación 187

### *Metil-éster de 4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-3-(2-cloro-fenil)-iso-15 xazol-5-ilo de ácido terc-butoxicarbonilamin-acético*

15 Se añade TEA (124 mg; 1,22 mmoles), EDCI (75 mg; 0,39 mmoles) y DMAP (30 mg; 0,24 mmoles) a una solución de *N*-Boc-glicina (68 mg; 0,39 mmoles) y [1-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona (150 mg; 0,244 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se agita la mezcla a T.A. hasta que se completa la reacción. Se diluye la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se lava con agua (3 x 50 ml). Se secan las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran al vacío. Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice. EM(ES) 773,1 (M<sup>+</sup>+1); CCF R<sub>f</sub> = 0,2 (EtOAc al 50% en hexanos).

## 20 Preparación general M

25 Se calienta una mezcla del bromuro de heteroarilo apropiado (1,0 eq), etinil-trimetil-silano (2,0 eq), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,1 eq), Cul (0,2 eq) y diisopropil-etilamina (10 eq) en DMF a 70°C. Tras 18 h., se diluye con cloruro de metileno y se lava con agua. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice hasta proporcionar el compuesto deseado.

30 Mediante el procedimiento de la preparación general M, usando los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

35 Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
40 188	4-trimetilsilaniletinil-piridina	EM(ES) 176,0 (M+1); CCF R <sub>f</sub> = 0,1 (éter al 20% en hexanos).
45 189	2-trimetilsilaniletinil-pirazina	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,65–8,71 (m, 1H), 8,52–8,55 (m, 1H), 8,45–8,48 (m, 1H), 0,30 (s, 9H).

## Preparación 190

### *5-trimetilsilaniletinil-pirimidina*

50 Se disuelve 5-bromopirimidina (50,0 g; 314,4 mmoles) en trietilamina (400 ml), se añade yoduro de cobre (I) (1,20 g; 6,2 mmoles) y se agita la mezcla bajo nitrógeno. Tras 15 min, se añade trimetilsilil-acetileno (53,3 ml; 377,3 mmoles), seguido por diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II) (8,82 g; 12,5 mmoles) y se agita a T.A. Tras 3 h, se filtra la solución a través de Celite® aclarando con éter. Se concentra el filtrado bajo una presión reducida. La purificación mediante desorción súbita sobre gel de sílice eluyendo primero con hexanos (100%), luego con hexanos:EtOAc (3:1) proporciona el compuesto el título: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,10 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 0,27 (s, 9H).

## 60 Preparación 191

### *4-etinil-piridina*

65 Se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,32 g; 24,0 mmoles) a una solución de 4-trimetilsilaniletinil-piridina (3,51 g; 20,0 mmoles) en MeOH (40 ml). Tras 10 min, se añade NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (aprox. 10 ml) y se agita. Tras 10 min, se añade MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a T.A. Se purifica mediante destilación de Kugelrohr (50–55°C) para proporcionar el compuesto del título (1,31 g; 64%). EM(ES) 104(M+1). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,29 (s, 1H); 7,34 (d, 2H, J = 5,9 Hz); 8,59 (d, 2H, J = 5,9 Hz).

# ES 2 307 925 T3

## Preparación 192

### *4-metil-4-trimetilsilaniloxi-pent-2-inal*

5 Se disuelve 3-metil-3-trimetilsiloxi-1-butino (8,35 g; 53,4 mmoles) en THF (200 ml) y se enfriá hasta -40°C. Se añade *n*-butil-litio (26,7 ml de una solución 2,0M en ciclohexano; 53,4 mmoles; 1 eq) en gotas durante un período de 5 minutos. Se agita durante 10 min, luego se añade DMF seco (8,27 ml; 7,81 g; 107 mmoles; 2 eq.) en una porción. Tras 30 min., se vierte en una mezcla vigorosamente agitada enfriada (0°C) de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> al 10% (290 ml; 213 mmoles) y éter (300 ml). Se separan las capas y se lava la capa orgánica con agua (2 x 200 ml). Se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concienta hasta obtener 9,4 g (crudo al 94%) de un aceite ligero. Se usa sin mayor purificación. CCF R<sub>f</sub> = 0,40 (hexanos/EtOAc (20:1)); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9,03 (s, 1H), 1,35 (s, 6H), 0,02 (s, 9H).

## Preparación general N

15 Se disuelve el alquino (1,0 eq) en éter (0,25M) y se añade trietilamina (2,4 eq.). Se añade cloruro de 2-cloro-N-hidroxibencencarboximidoilo (1,2 eq) como una solución en éter (1M) en gotas con un embudo de adición durante un período de 2 h. Tras 24 h., se diluye con éter y se lava con agua (x 2) y salmuera. Se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concienta hasta proporcionar un aceite amarillo. Se purifica mediante cristalización desde hexanos o mediante cromatografía (gel de sílice; gradiente de hexanos/EtOAc).

20 Mediante el procedimiento de la preparación general N, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
193	3-(2-cloro-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-carbaldehído	R <sub>f</sub> = 0,63 (Hex/EtOAc (1:1)); EM(ES) 322,1 (M+1).
194	3-(2-cloro-fenil)-5-(1-metil-1-trimetilsilaniloxi-etyl)-isoxazol-4-carbaldehído	p.f.: 88–90°C; CCF: R <sub>f</sub> = 0,29 (hexanos/EtOAc (10:1)); EM(ES) 338,2 (M+1), 248,0 [(M-OSiMe <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> ]

## Preparación 195

### *Etiléster de ácido 5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-carboxílico*

45 Se añade 2-(2-nitroetoxi)tetrahidropirano (41 ml; 270 mmoles) en gotas en tolueno (100 ml) a una solución de etiléster de ácido (2-cloro-fenil)-propiónico (28,3 g; 135 mmoles), diisocianato de 1,4-fenileno (67 g; 420 mmoles) y trietilamina (15 ml) en tolueno (900 ml). Se agita a reflujo durante 10 h. Mientras sigue caliente (~70°C), se filtra la mezcla de reacción a través de Celite®, se lavan los sólidos con EtOAc. Se lava el filtrado con HCl 1N (500 ml) y salmuera (500 ml). Se secan los orgánicos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concientan bajo una presión reducida. La purificación mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice; hexanos/EtOAc (85:15)) proporciona el compuesto del título (46,5 g; 94%). EM (m/e): 282 (M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O + H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,55 (m, 4H), 5,09 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,85-4,91 (m, 2H), 4,15-4,22 (m, 2H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 1,49-1,92 (m, 6H), 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H); CCF R<sub>f</sub> = 0,53 (Hexanos/EtOAc (7:3)).

## Preparación 196

### *Metoxi-N-metil-amida de ácido 5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-carboxílico*

60 Se añade cloruro de iso-propilmagnesio 2M (717 ml; 1,4 moles) a una solución a -10°C de etiléster de ácido 5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-carboxílico (175 g; 478 mmoles) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (56 g; 574 mmoles) en THF (2 l). Se agita la reacción durante 45 min y luego se detiene lentamente con una mezcla (1:1) de NH<sub>4</sub>Cl sat. y agua (750 ml). Se extrae la mezcla con EtOAc (3 x 500 ml). Se lava la capa orgánica con salmuera (1.000 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concienta bajo una presión reducida. La purificación mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice; hexanos/EtOAc (7:3)) proporciona el compuesto del título (27 g; 52%). EM (m/e): 381 (M+H)<sup>+</sup>; p.f. = 51-56°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32-7,60 (m, 4H), 5,00 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,78-4,81 (m, 1H), 4,73 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,85-3,98 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,10-3,29 (m, 3H), 1,50-1,82 (m, 6H); CLAR > 99%; CCF R<sub>f</sub> = 0,41 (Hexanos/EtOAc (1:1)).

# ES 2 307 925 T3

## Preparación 197

### *1-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-3-piridin-4-il-propinona*

5 Se añade butil-litio 2,5M (18,8 ml; 47 mmoles) a una solución a -10°C de 4-etinil-piridina (4,2 g; 40,7 mmoles) en THF (100 ml). Se agita esta solución durante 15 min. y luego se añade metoxi-metil-amida de ácido 5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-carboxílico (5,0 g; 13,1 mmoles) en THF (100 ml). Se agita la reacción a T.A. durante 15 h, luego se detiene con agua (100 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 150 ml). Se lavan los orgánicos con salmuera (150 ml), se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran bajo una presión reducida. La purificación mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice; hexanos/EtOAc (7:3) a (1:1)) proporciona el compuesto del título (4,5 g; 81%). EM (m/e): 423 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 7,41-7,59 (m, 4H), 6,91 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 5,15 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 4,90-4,96 (m, 2H), 3,94-4,01 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 1,52-1,92 (m, 6H); CCF  $R_f$  = 0,42 (Hexanos/EtOAc (9:1)).

10 15 Mediante un procedimiento análogo a la preparación 197, usando los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

20 Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
25 198	1-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-3-piridin-4-il-propinona	EM (m/e): 423 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,57-8,59 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,41-7,62 (m, 5H), 7,21-7,25 (m, 1H), 5,15 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4,91-4,96 (m, 2H), 3,94-4,01 (m, 1H), 3,58-3,62 (m, 1H), 1,54-1,86 (m, 6H); CCF $R_f$ = 0,38 (EtOAc/Hexanos (7:3)).
30 199	1-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-4-metil-pent-2-in-1-ona	EM (m/e): 304 ( $\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}+\text{H}^+$ ); $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,40-7,57 (m, 4H), 5,10 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4,87-4,93 (m, 2H), 3,93-4,00 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 1H), 2,24-2,31 (m, 1H), 1,52-1,92 (m, 6H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); CCF $R_f$ = 0,34 (Hexanos/EtOAc (4:1)).
35 200	1-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-but-2-in-1-ona	EM (m/e): 360 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,41-7,58 (m, 4H), 5,10 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4,88-4,93 (m, 2H), 3,93-3,99 (m, 1H), 3,57-3,60 (m, 1H), 1,53-1,88 (m, 9H); CLAR > 99%; CCF $R_f$ = 0,53 (EtOAc/Hexanos (3:7)).

# ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
201	1-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-3-piridin-2-il-propinona	EM(ES) 422,1 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,55 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (dt, 1H, J = 7,8; 1,0 Hz), 5,16 (d, 1H, J = 13,8 Hz), 4,96 (d, 1H, J = 13,8 Hz), 4,94 (m, 1H), 3,94-4,00 (m, 1H), 3,57-3,62 (m, 1H), 1,53-1,91 (m, 6H).

## Preparación 202

### *1-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-3-ciclopropil-propinona*

Se enfriá THF (200 ml) a -10°C bajo nitrógeno y se añade una solución 2,5M de *n*-butil-litio en hexanos (56 ml; 140 mmoles) en gotas, manteniendo la temperatura por debajo de los 5°C. Se añade 5-cloropentina (6,89 g; 67,2 mmoles) a 5°C y se agita durante 6 h. Se añade una solución de metoxi-metil-amida de ácido 5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-carboxílico (8,5 g; 22,4 mmoles) en THF (100 ml) en gotas a la mezcla de reacción y se agita durante 30 min., no dejando que la temperatura suba por encima de 10°C. Se detiene la mezcla de reacción con agua (100 ml), se extrae con EtOAc (2 x 200 ml), se lava con salmuera (200 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo una presión reducida. La purificación mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con hexanos:EtOAc (4:1) a hexanos:EtOAc (7:3) seguida por una CLAR preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo:agua proporciona el compuesto del título como un aceite incoloro (3,24 g; 38%): EM (m/e): 386 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,54 (m, 4H), 4,90-5,13 (m, 3H), 3,91-4,00 (m, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 1,55-1,95 (m, 6H), 0,92-1,02 (m, 1H), 0,71-0,77 (m, 2H), 0,37-0,46 (m, 2H); CCF R<sub>f</sub> = 0,43 (Hexanos: EtOAc (7:3)).

## Preparación 203

### *5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-carbaldehído*

Se añade hidruro de diisobutilaluminio 1M (316 ml; 316 mmoles) en gotas a una solución a -78°C de metoxi-metil-amida de ácido 5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-carboxílico (80 g; 211 mmoles) en THF (1 l). Se calienta la reacción a T.A. y se agita durante 2 h. Se detiene la reacción con HCl 1N y se añade tartrato de sodio y potasio tetrahidratado (30 g). Se agita durante 30 min y se extrae con cloruro de metileno (2 x 600 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo una presión reducida hasta proporcionar el compuesto (61,5 g; 90%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,90 (s, 1H), 7,41-7,62 (m, 4H), 5,12 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,88-4,96 (m, 2H), 3,90-4,01 (m, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 1,54-1,86 (m, 6H); CCF R<sub>f</sub> = 0,59 (Hexanos: EtOAc (7:3)).

## Preparación 204

### *1-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-3-pirimidin-5-il-prop-2-in-1-ol*

Se añade bromuro de etilmagnesio 3M (36 ml; 109 mmoles) en dietiléter a una solución a 0°C de 5-etinil-pirimidina (8,1 g; 77 mmoles) en THF (75 ml). Se añade 5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-carbaldehído (10 g; 31 mmoles) en THF (75 ml) y se agita durante 15 h a T.A. Se detiene la reacción con HCl 1N y se extrae con dietiléter (2 x 150 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (150 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo una presión reducida. La purificación mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice; hexanos/EtOAc (1:1) a (3:7)) proporciona el compuesto del título (5,3 g; 40%): <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,18 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,44-7,62 (m, 4H), 5,65 (t, J = 14 Hz, 1H), 5,08-5,28 (m, 1H), 4,80-4,95 (m, 2H), 4,42-4,60 (m, 1H), 3,80-4,01 (m, 1H), 3,51-3,68 (m, 1H), 1,54-1,90 (m, 6H); CCF R<sub>f</sub> = 0,20 (hexanos: EtOAc (3:7)).

# ES 2 307 925 T3

## Preparación 205

### *1-[3-(2-cloro-fenil)-5-(1-metil-1-trimetilsilaniloxi-etil)-isoxazol-4-il]-3-piridin-3-il-prop-2-in-1-ol*

5 Se disuelve 3-etinilpiridina (206 mg; 2,0 mmoles; 2 eq) en THF (3 ml). Se enfriá hasta 0°C y se añade LDA (1,47 ml de una solución 1,5M en THF; 2,2 mmoles; 2,2 eq) en gotas. Tras 30 min., se añade 3-(2-cloro-fenil)-5-(1-metil-1-trimetilsilaniloxi-etil)-isoxazol-4-carbaldehído (340 mg, 1,0 mmoles) como una solución en THF (2 ml). Se calienta la mezcla hasta la T.A. Tras 45 min, se detiene con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  al 10% (10 ml). Se extrae con EtOAc (2 x 15 ml), se lavan las capas orgánicas combinadas con salmuera (15 ml). Se secan ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtran y se concentran. Se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de hexanos/EtOAc de (2:1) a (1:1)) para proporcionar 370 mg (84%) del alcohol como un aceite. CCF:  $R_f = 0,33$  (hexanos/EtOAc (2:1)); EM(ES) 441,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

10

Usando un procedimiento similar a la preparación 205, con los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar los siguientes compuestos.

15

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
206	1-[3-(2-cloro-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-3-piridin-3-il-prop-2-in-1-ol	$R_f = 0,09$ Hex/EtOAc (2:1); EM(ES) 425,1 ( $M+1$ )

## Preparación O

30

Se añade  $\text{MnO}_2$  (10 eq) al alcohol de interés (1 eq). Se calienta la reacción a 110°C durante 18 h. Se enfriá la mezcla hasta la T.A., se añade Celite® y se filtra. Se concentra el filtrado y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de hexanos/EtOAc) hasta proporcionar el compuesto del título.

35

Usando el procedimiento de la preparación general O, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
207	1-[3-(2-cloro-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-3-piridin-3-il-propinona	$R_f = 0,19$ (Hex/EtOAc (1:1)); EM(ES) 423,1 ( $M+1$ ) <sup>+</sup>
208	1-[3-(2-cloro-fenil)-5-(1-metil-1-trimetilsilaniloxi-etil)-isoxazol-4-il]-3-piridin-3-il-propinona	CCF: $R_f = 0,44$ (hexanos/EtOAc (2:1)); EM(ES) 439,1 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> .
209	1-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-3-pirimidin-5-il-propinona	EM (m/e): 340 ( $M-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}+\text{H}^+$ ); $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,18 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,44–7,62 (m, 4H), 5,15 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4,90–4,95 (m, 2H), 3,94–4,00 (m, 1H), 3,58–3,62 (m, 1H), 1,54–1,85 (m, 6H); CCF $R_f = 0,53$ (EtOAc/Hexanos (7:3)).

# ES 2 307 925 T3

## Preparación general P

- A una solución del alcohol protegido con THP (1 eq) en THF/H<sub>2</sub>O ((1:1); 20M), se añade un volumen igual de ácido acético glacial. Se calienta la solución a 60°C durante 18 h. Se enfriá la reacción hasta 0°C y se diluye con H<sub>2</sub>O.
- 5 Se añade NaOH 5N hasta que la reacción es básica y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava la capa orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concientra. Se vuelve a cristalizar el producto desde Hex/EtOAc (dos cosechas). Se secan los cristales para proporcionar el compuesto del título.

Usando el procedimiento anterior y los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
210	1-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-4-metil-pent-2-in-1-ona	R <sub>f</sub> = 0,25 (Hex/EtOAc (3:1)); EM(ES) 304,1 (M+1)
211	1-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-but-2-in-1-ona	R <sub>f</sub> = 0,24 (Hex/EtOAc (2:1)); EM(ES) 276,0 (M+1)

## Preparación general Q

- 30 A una solución del alquino apropiado (1 eq) en tolueno (0,25M), se añade la azida de interés (2 eq). Se calienta la mezcla a 120°C durante 18 h en un tubo cerrado herméticamente, luego se enfriá hasta la T.A. y se concientra. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice hasta proporcionar el compuesto del título.

35 Usando el procedimiento anterior, y los alquinos y las azidas apropiados, se pueden preparar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
212	[3-(2-Cloro-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-[1-(3,5-dicloro-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona	R <sub>f</sub> = 0,38 (Hex/EtOAc (1:1)); EM(ES) 624,0; 626,0 (M+1).
213	[3-(2-Cloro-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-[5-piridin-3-il-1-(3-trifluorometoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona	R <sub>f</sub> = 0, 55 (Hex/EtOAc (1:2)); EM(ES) 640,1 (M+1).

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
214	[3-(2-Cloro-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-[1-(3,5-dimetil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona	$R_f = 0,54$ (Hex/EtOAc (1:2)); EM(ES) 584,2 (M+1).
215	[3-(2-Cloro-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-[1-(2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona	$R_f = 0,31$ (Hex/EtOAc (1:2)). EM(ES) 642,1 (M+1)
216	[3-(2-Cloro-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-[1-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona	$R_f = 0,62$ (Hex/EtOAc (1:2)); EM(ES) 670,1 (M+1)

## 40 Preparación general R

Se añade el carboxilato de sodio apropiado (2 eq.) a una solución de 2-bromo-1-(2-cloro-fenil)-etanona (1 eq.) en DMF (0,8M). Se agita la mezcla a T.A. durante una noche, luego se diluye con agua y salmuera, y se extrae con éter. Se combinan las capas orgánicas y se lavan con  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  al 20% (50 ml) y salmuera (50 ml), luego se secan, se filtran y se concentran para proporcionar el producto.

50 Alternativamente, se añade hidruro de sodio (1,6 eq) a una solución del ácido carboxílico apropiado (1,7 eq) en DMF (0,5M). Se agita la mezcla a T.A. durante 1 h, luego se añade 2-bromo-1-(2-cloro-fenil)-etanona (1 eq). Se agita la solución a T.A. durante una noche. Se añade agua y salmuera, luego se extrae con éter. Se combinan las capas orgánicas y se lavan con agua y salmuera, luego se secan, se filtran y se concentran. Se purifica el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita.

55 Usando uno de los procedimientos anteriores y los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

## ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
217	2-(2-Cloro-fenil)-2-oxo- etilester de ácido acético	EM(ES+) 213,0 (M+1); $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,60 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).
218	2-(2-Cloro-fenil)-2-oxo- etiléster de ácido isobutírico	EM(ES+) 241,0 (M+1); $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,57 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,64 (m, 1H), 1,16 (d, 6H, $J = 7,3$ Hz).
219	2-(2-Cloro-fenil)-2-oxo- etiléster de ácido ciclopropancarboxílico	EM(ES+) 239,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,60 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,05 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).

## 30 Preparación general S

Se añade  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,5 eq) a una mezcla de acetamida (5,2 eq) y el éster apropiado (1 eq). Se calienta la mezcla hasta 130°C durante 4 h, luego se enfriá hasta la T.A., Se añade  $\text{NaHCO}_3$  saturado o solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 20%, y se extrae con éter. Se combinan las capas orgánicas y se lavan con salmuera, luego se secan, se filtran y se concientran hasta proporcionar el material crudo. Se purifica mediante cromatografía por desorción súbita. Se puede usar el procedimiento anterior para preparar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
220	4-(2-cloro-fenil)-2-metil- oxazol	EM(ES+) 194,0 (M+1); $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,22 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H, $J = 1,5; 7,8$ Hz), 7,41 (dd, 1H, $J = 1,0; 7,8$ Hz), 7,32 (dt, 1H, $J = 1,0; 7,8$ Hz), 7,21 (dt, 1H, $J = 1,5; 7,8$ Hz), 2,51 (s, 3H).

55

60

65

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
221	4-(2-cloro-fenil)-2-isopropil-oxazol	EM(ES+) 222,0 (M+1); $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,22 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H, $J$ = 2,0; 7,8 Hz), 7,41 (dd, 1H, $J$ = 1,5; 7,8 Hz), 7,32 (dt, 1H, $J$ = 1,5; 7,8 Hz), 7,20 (dt, 1H, $J$ = 2,0; 7,8 Hz), 3,14 (septeto, 1H, $J$ = 7,3 Hz), 1,38 (d, 6H, $J$ = 7,3 Hz).
222	4-(2-cloro-fenil)-2-ciclopropil-oxazol	EM(ES+) 220,1 (M+H); $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,16 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H, $J$ = 7,8; 1,4), 7,42 (dd, 1H, $J$ = 7,8; 1,4), 7,33 (dt, 1H, $J$ = 7,8; 1,4), 7,21 (dt, 1H, $J$ = 7,8; 1,4), 2,13 (m, 1H), 1,12–1,15 (m, 2H), 1,03–1,10 (m, 2H).

## Preparación general T

A una solución del oxazol apropiado (1 eq) en  $\text{CCl}_4$  (1M), se añade NBS recién recristalizado (1,1 eq.) y  $(\text{PhCO})_2\text{O}_2$  (5 mg). Se agita la mezcla a T.A. durante 18–24 h, después se filtra a través de un lecho corto de Celite® y se concentra el filtrado. Se purifica el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita. Usando el procedimiento de la preparación general T, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
223	5-bromo-4-(2-cloro-fenil)-2-metil-oxazol	EM(ES+) 271,9; 273,9 (M+1); $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,44 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).
224	5-bromo-4-(2-cloro-fenil)-2-isopropil-oxazol	EM(ES+) 300,0; 302,0 (M+1); $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,44 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 3,12 (septeto, 1H, $J$ = 6,8 Hz), 1,38 (d, 6H, $J$ = 6,8 Hz).
225	5-bromo-4-(2-cloro-fenil)-2-ciclopropil-oxazol	EM(ES+) 298,0; 300,0 (M+2); $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,05–1,17 (m, 4H).

## Preparación general U

Se añaden virutas de Mg (1,2 eq) y un cristal pequeño de yodo a una solución del 5-bromo-oxazol apropiado (1 eq) en THF recién destilado (0,2M). Se agita la mezcla a refluo durante 1–4 h, luego se enfriá hasta la T.A. Se añade con una cánula una solución del carbaldehído deseado (0,8 eq) en THF (0,3M). Se agita la solución a T.A. durante 2–18 h. Se diluye la solución con agua y se añade  $\text{NaHCO}_3$  saturado o  $\text{HCl}$  1N, luego se extrae con EtOAc. Se combinan las capas orgánicas y se lavan con  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso y salmuera, luego se secan, se filtran y se concentran. Se purifica el material crudo mediante cromatografía por esorción súbita.

# ES 2 307 925 T3

Alternativamente, se añade *t*-BuLi (2 eq) a una solución a -78°C del 5-bromo-oxazol apropiado (1 eq) en THF (0,9M). Se agita la solución a -78°C durante 15 min, luego añade con una cánula una solución del carbaldehído deseado (0,9 eq) en THF (0,2M). Se agita la solución a -78°C durante 30 min., luego a T.A. durante 60 h. Se diluye la solución con EtOAc y se lava con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, luego se seca se filtra y se concentra la fase orgánica. Se purifica el material crudo mediante cromatografía por esorción súbita.

Usando uno de los procedimientos descritos anteriormente, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
226	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-5-il]-metanol	EM(ES+) 593,9 (M+1), EM (ES-) 591,9 (M-1).
227	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-cloro-fenil)-2-metil-oxazol-5-il]-metanol	EM(ES+) 551,1 (M+1), EM (ES-) 549,1 (M-1).
228	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-cloro-fenil)-2-isopropil-oxazol-5-il]-metanol	EM(ES+) 579,0 (M+1) <sup>+</sup> , EM(ES-) 577,0 (M-1) <sup>-</sup> <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 5,96 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 5,52 (s, 2H), 3,52 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 3,07 (sept. , 1H, J = 7,3 Hz), 1, 31 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,30 (d, 3H, J = 7,3 Hz).
229	[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-cloro-fenil)-2-ciclopropil-oxazol-5-il]-metanol	EM(ES+) 577,1 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,89 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 5,95 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 5, 55 (s, 2H), 3,13 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 2,08 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 1,06 (m, 2H).

## 55 Preparación 230

### *1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-4-etinil-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol*

A hidruro de sodio (188 mg de una solución al 60% en aceite mineral; 113 mg limpios; 4,70 mmoles) en 14 ml de benceno y 2,5 ml de tetrahidrofurano, se añade dimetiléster de ácido (2-oxo-propil)fosfórico (743 mg; 618 µl; 4,48 mmoles) como una solución en 5 ml de benceno a 0°C en gotas. La mezcla permanece blanca y se produce algo de gas. Tras 1 h a 0°C, se añade azida de tosilo (940 mg; 4,70 mmoles) como una solución en 2,5 ml de benceno y se calienta la mezcla hasta la T.A. Tras 2,3 horas, se vierte la mezcla a través de un lecho corto de celite aclarando con tetrahidrofurano, benceno y éter. Se concentra el filtrado y se purifica el residuo mediante cromatografía (gradiente de hexanos/EtOAc) hasta proporcionar 794 mg de dimetiléster de ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfórico como un sólido amarillo. Este material se puede usar directamente. Masa exacta 192,03: espectro de masas (ASPCI): m/z = 165,0 (M+1 (-N<sub>2</sub>)).

## ES 2 307 925 T3

Al dimetiléster de ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfórico (794 mg; 4,20 mmoles) en 70 ml de metanol, se añade 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído (1,44 g; 3,60 mmoles) como una solución en 5 ml de metanol. A esta mezcla, se añade (995 mg; 7,20 mmoles) de carbonato de potasio y se mezcla la solución durante 18 h. Se diluye con éter y NaHCO<sub>3</sub> saturado, y se extrae con éter 3 veces, se vuelven a lavar los orgánicos con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se secan los orgánicos combinados con MgSO<sub>4</sub>. Se filtra y se concentra. Se purifica mediante cromatografía (gel de sílice; gradiente de hexanos/EtOAc) hasta proporcionar 764 mg del compuesto del título. Masa exacta 395,09 espectro (ASPCI): m/z = 396,1 (M+1), 394,0 (M-1); <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 4H), 7,42-7,30 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 3,21 (s, H).

10 Mediante un procedimiento análogo a la preparación 230, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
231	4-[3-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-5-etinil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piridina	Masa exacta 396,08; espectro (ASPCI): m/z = 397,1 (M+1), 395,1 (M-1); <sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,72 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,22 (s, 1H).

### Preparación general V

30 Se disuelve el alquino apropiado (9,76 mmoles) en THF (50 ml) y se enfriá hasta -78°C. Se añade una solución de MeMgBr (3eq; 3,0M en éter) y se agita a -78°C durante 1,5 horas, luego se añade 2-clorobenzaldehído (3 eq). Se agita la solución a -78°C durante 1 hora., luego a T.A. durante 2 h. Se diluye la solución con éter (100 ml) y se lava con HCl 1N (30 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). Se seca, se filtra y se concentra la fase orgánica, después se purifica el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice, gradiente de hexanos/EtOAc) hasta proporcionar el compuesto del título.

35 Mediante un procedimiento similar a la preparación general V, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
232	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cloro-fenil)-prop-2-in-1-ol	EM(ES) 536,0 (M+1); <sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,71 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,35-7,48 (m, 3H), 7,09-7,34 (m, 5H), 5,90 (s, 1H), 5,57 (s, 2H).
233	3-(1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-1-(2-cloro-fenil)-prop-2-in-1-ol	EM(ES) 537,0 (M+1) 535,0 (M-1); <sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,65 (d, J = 6,25 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,10-7,35 (m, 5H), 5,92 (s, 1H), 5,63 (s, 2H).

### Preparación general W

65 Bajo N<sub>2</sub>, se carga un matraz secado al horno con cloruro de oxalilo (2M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 1,2 eq) y se enfriá en una suspensión de hielo seco/acetona. Se añade DMSO (3 eq) lentamente con una jeringa y se agita durante 45 min. Se añade el alcohol de interés (1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (0,4M) lentamente con una jeringa y se agita durante 1 h. Se

# ES 2 307 925 T3

añade TEA (5 eq) lentamente con una jeringa y se agita durante 90 min mientras se calienta hasta la temperatura ambiente. Se detiene con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y  $\text{H}_2\text{O}$ , se extrae con éter, se lavan los orgánicos combinados con salmuera, se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran al vacío. Se purifica mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice; gradiente de EtOAc/Hexano) hasta proporcionar el compuesto del título.

5

Mediante un procedimiento similar a la preparación general W, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

10	Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
15	234	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cloro-fenil)-propinona	EM(ES) 534,0 (M+1), $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,03 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63–7,30 (m, 10H), 5,70 (s, 2 H)
20	235	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-il]-1-(2-cloro-fenil)-propinona	EM(ES) 534,9 (M+1), $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 8,02 (ap d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,56–7,31 (m, 5H), 5,74 (s, 2 H).

## 30 Preparación general X

Se combina el alquino de interés (1 eq) en benceno o tolueno (0,1 M), con el compuesto nitro apropiado (1,5 eq), diisocianato de 1,4-fenileno (3 eq.) y TEA (10 gotas/mmol A). Se conecta un condensador de reflujo y se calienta a reflujo. Tras 20 horas, se añade más compuesto nitro (0,5 eq), diisocianato de 1,4-fenileno (1 eq.) y TEA, se agita durante 6 horas. Se retira del calor, se añade  $\text{H}_2\text{O}$  y se agita durante 20 min. Se filtra a través de Celite®, se retira el  $\text{H}_2\text{O}$ , se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra al vacío. Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice hasta proporcionar el compuesto del título.

40 Mediante un procedimiento similar a la preparación general X, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

45	Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
50	236	5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-4-il]-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il-(2-cloro-fenil)-metanona	[EM(ES) 691,9 (M+1), 607,8 (M- $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$ )+ $\text{H}^+$ ]; CCF (MeOH al 3%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), $R_f = 0,53$ .

60

65

ES 2 307 925 T3

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
5 10 15 20 25 30	237 5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	[EM(ES) 689,0 (M-1); CCF (EtOAc al 30%/Hexano x 2), $R_f = 0,30$ .
35	238 [5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2,2-dimetoxy-ethyl)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	EM(ES) 665,9 (M+1); CCF (EtOAc al 30%/Hexano), $R_f = 0,16$ .
40	239 [5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2,2-dimetoxy-ethyl)-isoxazol-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona	EM(ES) 665,0 (M+1); CCF (EtOAc al 30%/Hexano), $R_f = 0,42$ .

35 Preparación general Y

Se diluye el alcohol protegido con THP de interés (1 eq) en una solución de ácido acético/H<sub>2</sub>O/THF (2/1/1). Se conecta un condensador a reflujo, se coloca en un baño a 60°C y se agita durante 24 h. Se purifica mediante 40 cromatografía sobre gel de sílice hasta proporcionar el compuesto del título.

Usando un procedimiento similar a la preparación general Y, con los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
45 50 55 60 65	240 {5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-hidroximetil-isoxazol-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	EM(ES) 607,0 (M+1), <sup>1</sup> H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,88 (s, 1H), 7,63–7,46 (m, 4H), 7,41 (s, 2H), 7,29–7,08 (m, 5H), 5,46 (s, 2H), 4,87 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H)
55	241 {5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-hidroximetil-isoxazol-4-il}-(2-cloro-fenil)-metanona	EM(ES) 607,9 (M+1), <sup>1</sup> H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,78 (dd, $J = 4,3; 1,8$ Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,6; 2,2$ Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,33–7,27 (m, 2H), 7,12 (dd, $J = 4,5; 1,8$ Hz, 2H), 7,07 (dd, $J = 7,6; 1,9$ Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,85 (s, 2H).

# ES 2 307 925 T3

## Preparación general Z

Bajo N<sub>2</sub>, se carga un matraz secado al horno con cloruro de oxalilo (2M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 1,2 eq) y se enfriá en una suspensión de hielo seco/acetona. Se añade DMSO (3 eq) lentamente con una jeringa y se agita durante 15 min. Se añade el hidroximetil-isoxazol de interés (1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (0,4M) lentamente con una jeringa y se agita durante 1 h. Se añade TEA (5 eq) lentamente con una jeringa y se agita durante 2 min y se deja calentar hasta la T.A. Se detiene con H<sub>2</sub>O, se extrae con éter, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío.

Usando un procedimiento similar a la preparación general Z, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

10

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
15 242	5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzoil)-isoxazol-3-carbaldehído	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,11 (s, 1H), 8,78 (ap d, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,5; 1,8 Hz, 1H), 7,45–6,88 (m, 7H), 5,54 (s, 2H).
20 243	5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzoil)-isoxazol-3-carbaldehído	EM(ES) 605,1 (M+1), <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 7,5; 1,8 Hz, 1H), 7,48–6,97 (m, 10H), 5,43 (s, 2H).

## Preparación 244

35

[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzoil)-isoxazol-3-il]-acetaldehído

40

Se combina [5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2,2-dimetoxi-etil)-isoxazol-4-il]- (2-cloro-fenil)-metanona (1 eq) en acetona/H<sub>2</sub>O (4:1) y ácido *p*-toluenesulfónico (1 eq) con agitación. Se conecta un condensador a reflujo y se agita durante una noche en un baño de aceite a 60°C. Se neutraliza con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56–7,09 (m, 11H), 5,43 (s, 2H), 4,09 (s, 2H).

45

Mediante un procedimiento similar a la preparación 244, usando los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

50

Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
55 245	[5-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-benzoil)-isoxazol-3-1-acetaldehído	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,84 (s, 1H), 8,78 (app t, 2H), 7,87 (s a, 2H), 7,59–7,06 (m, 7H), 5,46 (s, 2H), 4,10 (s, 2H)

60

## Preparación general AA

65

Se combinan el ceto-aldehído apropiado (1 eq) en AcOH, luego se añade hidrazina (1-3 eq) y se agita a 25-80°C. Tras 1-4 horas, se concentra la solución y se disuelve el material crudo en EtOAc y se lava con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. Se seca, se filtra y se concentra la fase orgánica, y se purifica el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita (gel de sílice) hasta proporcionar el compuesto del título.

# ES 2 307 925 T3

Usando el procedimiento de la preparación general AA, con los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

5	Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
10	246	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-cloro-fenil)-isoxazolo[3,4-d]piridazina	EM(ES) 601,1 (M+1), $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,59 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75–7,15 (m, 11H), 5,56 (s, 2H).
15	247	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[3,4-d]piridazina	EM(ES) 601,9 (M+1), CCF $R_f = 0,15$ (EtOAc/Hexano al 50% x 2).

## Preparación general BB

30 Se disuelve el ceto-aldehído apropiado (1 eq) en ácido acético (0,15M), se añade acetato de amonio (5 eq) y se agita a 65°C durante 90 min. Se elimina el ácido acético bajo una presión reducida y se neutraliza el residuo con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. Se extrae con éter, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra al vacío. Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de hexanos/EtOAc) hasta proporcionar los compuestos deseados.

35

Mediante el procedimiento de la preparación general BB, usando los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

40	Prep. N.º:	Producto	Datos físicos
45	248	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,3-c]piridina	EM(ES) 599,9 (M+1), $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,35 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58–7,13 (m, 12H), 5,52 (s, 2H).
50	249	3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-fenil)-isoxazolo[4,3-c]piridina	EM(ES) 600,9 (M+1), $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,76 (s a, 2H), 8,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60–7,36 (m, 6H), 7,12 (m, 3H), 5,56 (ap d, 2H).

65

# ES 2 307 925 T3

## Preparación 250

### *Amida de ácido 5-amino-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1H-imidazol-4-carboxílico*

5 Se lava hidruro de sodio (2,71 g de una solución al 60% en aceite mineral; 67,66 mmoles) tres veces con hexanos, luego se diluye con 85 ml de DMF. Se añade a esta mezcla la sal de HCl de amida de ácido 5-amino-1H-imidazol-4-carboxílico (5,0 g; 30,75 mmoles) limpio en cuatro porciones. La mezcla genera gas y se mantiene turbia, volviéndose de un color ligeramente verdoso. Tras mezclar durante 40 min, se añade 1-clorometil-3,5-bis-trifluorometil-benceno (8,88 g; 33,83 mmoles). (La mezcla vuelve a generar gas y se oscurece). Se agita a T.A. durante 2 días, luego se vierte a través de un lecho corto de Celite® y se lava con DMF (50 ml) y xilanos (50 ml). Se retira el DMF por destilación azeotrópica con xilenos bajo una presión reducida (5 x 50 ml) y luego se concentra el residuo bajo una corriente fija de nitrógeno durante 18 h para proporcionar el compuesto del título como un sólido morado oscuro. EM(ES) 351,1; 353,1 (M+1); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,31 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,10 (s, 2H).

## 15 Preparación 251

### *5-Amino-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo*

20 Se combina amida de ácido 5-Amino-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1H-imidazol-4-carboxílico (0,106 g; 0,30 mmoles) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,069 g; 0,36 mmoles) en piridina (0,1 M), y se agita a T.A. Tras 2 h, se detiene la reacción con MeOH y se concentra. Se vuelve a disolver en EtOAc, se lava con H<sub>2</sub>O y salmuera, luego se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se purifica mediante cromatografía radial sobre gel de sílice hasta proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 335,1(M+1); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 5,31 (s, 2H).

## 25 Preparación 252

### *1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-yodo-1H-imidazol-4-carbonitrilo*

30 Se combina 5-amino-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0,066 g; 0,20 mmoles), CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (3 ml) y nitrito de isoamilo (250 µl; 2 mmoles) en un matraz de fondo redondo, y se agita la mezcla a 100°C. Tras 30 min, se retira del calor y se concentra. Se purifica mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice hasta proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 443,9 (M-1); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 5,31 (s, 2H).

## 35 Preparación 253

### *1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-imidazol-4-carbonitrilo*

40 En un recipiente a presión, se disuelve 1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-yodo-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0,52 g; 1,2 mmoles) en acetonitrilo. Se añade 3-tributilstannanil-piridina (0,64 g; 1,7 mmoles) y bis(benzonitrilo)dicloropalladio (II) (22 mg; 0,06 mmoles), y se agita a 100°C. Tras 72 h, se detiene con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrae con éter. Se lava la capa orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica mediante cromatografía radial sobre gel de sílice hasta proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 397,2 (M+1); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,60 (ap d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 5,30 (s, 2H).

## 45 Preparación 254

### *Metiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-imidazol-4-carboxílico*

50 En un recipiente a presión, se disuelve 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0,043 g; 0,11 mmoles) en MeOH (1 ml), se añade H<sub>2</sub>O (0,1 ml), y ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml), y se agita a 100°C. Tras 24 h, se neutraliza con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrae con EtOAc (x 3). Se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. Se purifica mediante cromatografía radial sobre gel de sílice hasta proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 430,2 (M+1); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, COCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (ap d, 1H), 8,52 (ap d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,29 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

## 55 Preparación 255

### *60 Metoxi-N-metil-amida de ácido 1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-imidazol-4-carboxílico*

Se combina metiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-imidazol-4-carboxílico (0,46 g; 1,1 mmoles) y *N,O*-dimetil-hidroxilamina-HCl (0,16 g; 1,6 mmoles) en THF (5,5 ml). Se enfriá hasta 0°C, luego se añade lentamente cloruro de isopropil-magnesio (2M/THF; 1,6 ml; 3,2 mmoles). Tras 45 min, se calienta hasta la T.A. Se añade NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. al 70% y se extrae con EtOAc. Se seca MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. Se purifica mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice hasta proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 459,2 (M+1); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,52 (app d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (app d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,30 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,37 (s a, 3H).

# ES 2 307 925 T3

## Preparación 256

### *1-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona*

5 A una solución de 1-cloro-2-etinilbenceno (0,11 ml, 0,92 mmoles) en THF anhidro (2,5 ml) se añade bromuro de etil-magnesio con una jeringa (0,26 ml de una solución 3,0 M en éter; 0,78 mmoles). Tras 30 min, se añade con una jeringa una solución de metoxi-metil-amida de ácido 1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-imidazol-4-carboxílico (0,30 g; 0,65 mmoles) en THF (2,5 ml). Tras 1 h, se detiene con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrae con EtOAc. Se seca MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 534,1 (M+1); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,86-7,21 (m, 10H), 5,23 (s, 2 H).

## Preparación 257

### *[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-metanona*

15 A una solución de 1-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona (0,257 g; 0,48 mmoles) en benceno (6 ml), se añade 2-(2-nitroetoxi)tetrahidropirano (0,15 ml; 0,72 mmoles), diisocianato de 1,4-fenileno (0,23 g; 1,44 mmoles) y TEA (9 gotas) con agitación. Se conecta un condensador a reflujo y se fija en un baño de aceite a 100°C. Tras 30 h., se retira del calor, se añade H<sub>2</sub>O (5 ml) y se agita durante 20 min. Se filtra la mezcla a través de Celite®, se lava con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía por desorción súbita (EtOAc/hexano al 10%-85%, luego MeOH al 7,5%/EtOA) hasta proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 691,2 (M+1); CCF R<sub>f</sub> = 0,25 (EtOAC al 85%/Hexano).

## Preparación 258

### *[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-isoxazol-4-il]-metanona*

25 Usando un procedimiento similar a la preparación 257, se puede preparar y aislar el compuesto del título. EM(ES) 663,3 (M+1), CCF R<sub>f</sub> = 0,08 (EtOAC al 85%/Hexano).

## Preparación 259

### *[4-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-imidazol-4-carbonil]-5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-acetaldehído*

30 Se disuelve [1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-isoxazol-4-il]-metanona (0,23 g; 0,35 mmoles) en ácido acético (4 ml) y se añade H<sub>2</sub>O (2 ml). Se conecta 40 un condensador a reflujo y se calienta hasta 100°C. Tras 18 h, se concentra la solución bajo una presión reducida, se neutraliza con NaHCO<sub>3</sub> ac., y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y EtOAc (x2). Se secan las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran hasta proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 619,2 (M+1); CCF R<sub>f</sub> = 0,35 (MeOH al 5%/EtOAc).

## Preparación 260

### *Metiléster de ácido 1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-imidazol-4-carboxílico*

50 Se añade 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina (5,66 g; 23,30 mmoles) a una solución de metiléster de ácido (E/Z)-3-bromo-2-metilenamin-3-fenil-acrílico (K. Nunami *et al.*, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7635,) (5,20 g; 19,4 mmoles) y trietilamina (2,7 ml; 19,4 mmoles) en DMF (60 ml). Se agita la mezcla de reacción a T.A. durante 16 h, luego se vierte la mezcla en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (una vez) y EtOAc (tres veces). Se secan las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se elimina el exceso de DMF mediante una destilación azeotrópica a presión reducida con xilenos. Se purifica el residuo mediante cromatografía por desorción 55 súbita (gradiente de hexanos/EtOAc) hasta proporcionar 3,0 g (36%) del compuesto del título como un sólido marrón anaranjado. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (s, 2H) 7,79 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,35-7,5 (m, 3H), 7,25-7,49 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,77 (s, 3H); EM/ES 429,1 (M+1).

## Preparación 261

### *Ácido 1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-imidazol-4-carboxílico*

60 Se añade NaOH 5N (200 ml) a una solución de metiléster de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-imidazol-4-carboxílico (3,0 g; 7,0 mmoles) en EtOH (200 ml). Se calienta la mezcla hasta 70°C y se agita durante 16 h. Entonces se enfriá hasta la T.A. y se concentra hasta obtener 220 ml bajo una presión reducida. Se enfriá esta solución hasta 0°C y se añade HCl conc. hasta un pH 1. Se filtra el precipitado resultante y se seca al vacío hasta proporcionar 65 3,0 g (100%) del compuesto del título como un sólido marrón claro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,19-7,34 (m, 5H), 7,15-7,02 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,20 (s a, 1H); EM/ES 415,2(M+1).

# ES 2 307 925 T3

## Preparación 262

### *Metoxi-N-metil-amida de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-imidazol-4-carboxílico*

5 A una solución de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-imidazol-4-carboxílico (1,20 g; 2,90 mmoles) en DMF (30 ml), se añade clorhidrato de N-metoxi-N-metilamina (424,1 mg; 4,35 mmoles), EDCI (609,6 mg; 3,19 mmoles), TEA (325,1 mg; 0,448 ml; 3,19 mmoles), DMAP (11 mg; 0,087 mmoles) y HOAT (433,6; 3,19 mmoles). Se agita la mezcla a T.A. durante 20 h., luego se vierte en una solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y salmuera (60 ml). Se separan las capas y se extrae la capa acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 5) y EtOAc (x 2). Se secan las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran hasta proporcionar el compuesto del título que puede ser usado sin mayor purificación. EM/ES 458,0(M+1); 456,0 (M-1).

## Preparación 263

### *1-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona*

15 Se añade bromuro de etil-magnesio (1,26 ml de una solución 3 molar en THF; 3,77 mmoles) a una solución enfriada (0°C) de 2-clorofenil-acetileno (562 mg; 4,12 mmoles) en THF (35 ml). Se agita durante 1 h, luego se añade metoxi-20 metil-amida de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-imidazol-4-carboxílico (627 g, 1,371 mmoles) como una solución en THF (10 ml). Tras 1 h, se calienta hasta la T.A. y se agita durante otras 8 h. Se vierte la mezcla en NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 2) y EtOAc (x 2). Se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. Se purifica mediante cromatografía radial (gradiente de hexanos/EtOAc) hasta proporcionar 560 mg del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (s,1H), 7,82 (s,1H), 7,45-7,15 (m, 11H), 5,21 (s, 2H).

25

## Preparación 264

### *1-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-trimetilsilanil-prop-2-in-1-ol*

30 Se añade *n*-butil-litio (2,19 ml de una solución 1,6 molar en hex; 3,51 mmoles) a una solución de trimetilsililacetileno (444 mg; 639 μl, 4,52 mmoles) en THF (40 ml) a -78°C. Tras 25 min, se añade una solución de 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído (1,0 g; 2,51 mmoles) en THF (6 ml) en gotas con una cánula. Tras 1 h, se calienta la mezcla hasta la T.A. Tras 2 h, se vierte la mezcla en NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (15 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml). Se separan las capas y se extrae la capa acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15) y EtOAc (15 ml). Se secan las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de hexanos/EtOAc) hasta proporcionar 245 mg del compuesto del título como un líquido amarillo. EM 497,14, ES/EM(M+1) 498,3, ES/EM(M-1) 496,8; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80-70 (m, 3H), 7,60-7,18 (m,5H), 5,51 (s, 2H), 5,35 (m, 1H), 0,02 (s, 9H).

40

## Preparación 265

### *1-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-trimetilsilanil-propinona*

45 A una solución de 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-trimetilsilanil-prop-2-in-1-ol (20 mg; 0,040 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se añaden tamices moleculares de 4Å secados al horno (40 mg) NaOAc (6,6 mg; 0,080 mmoles) y clorocromato de piridinio (13 mg; 0,060 mmoles). La mezcla pasa de naranja a marrón oscuro. Tras 2,5 h, se diluye la mezcla con Et<sub>2</sub>O (6 ml) y se agita durante 5 min, luego se vierte la mezcla a través de un lecho corto de Celite® (1 cm) y gel de sílice (2 cm). Se concentra el residuo y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de hexanos/EtOAc) hasta proporcionar 6 mg del compuesto del título como un líquido amarillo. R<sub>f</sub> = 0,6 (EtOAc/hexanos (50:50)).

## Preparación 266

### *[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-fenil-5-trimetilsilanil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona*

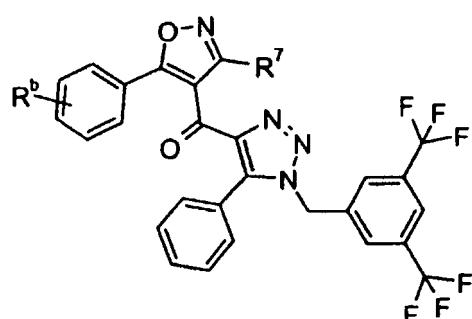
55 En un recipiente a presión, se añade fenil-azida (0,029 g; 0,23 mmoles) con agitación a una solución de 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-trimetilsilanil-propinona (0,058 g; 0,12 mmoles) en tolueno (1 ml). Se cierra herméticamente el recipiente y se fija en un baño de aceite a 120°C. Tras 24 h, se retira del calor, se concentra y se purifica mediante cromatografía por desorción súbita (EtOAc/hexano al 0-50%) hasta proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 615,2 (M+1), CCF R<sub>f</sub> = 0,24 (EtOAc al 30%/Hexano).

65

**Ejemplos****Ejemplo general A**

- 5 Se disuelve el alquino de interés (1 eq.) en benceno (0,1M). Se añade el compuesto nitro apropiado (1,5 eq.), diisocianato de 1,4-fenileno (3 eq.) y TEA (10 gotas/mmoles de alquino). Se conecta un condensador de refluxo, se coloca en un baño a 110°C, y se agita. Tras 20 h, se añade más compuesto nitro (0,5 eq), diisocianato de 1,4-fenileno (1 eq.) y TEA. Tras 6 h más, se retira del calor, se añade H<sub>2</sub>O y se agita durante 20 min. Se filtra a través de Celite®, se retira el agua y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Se filtra y se concentra al vacío. Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice.
- 10

Mediante el procedimiento del ejemplo general A, se pueden preparar los siguientes compuestos.

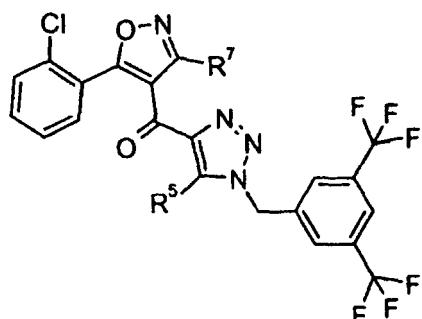


30 Ej. n.º	R <sup>7</sup>	R <sup>b</sup>	Datos físicos
35 1	Metilo	2–Cloro	EM(ES): 591,1 (M+1), <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56–7,19 (m, 9H), 5,44 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).
40 2	Etilo	2–Cloro	EM(ES): 605,1 (M+1), <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,66 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 7,8; 3,0 Hz, 1H), 7,45–7,00 (m, 10H), 5,26 (s, 2H), 2,77 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 6,5 Hz, 3H).
55 3	Propilo	2–Cloro	EM(ES): 619,1 (M+1), <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,73 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 6,5; 1,0 Hz, 1H), 7,48–7,05 (m, 10H), 5,32 (s, 2H), 2,80 (appt, J = 7,0 Hz, 2H), 1,68 (appt, J = 7,0 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 6,5 Hz, 3H).

ES 2 307 925 T3

4	Metilo	Hidrógeno	EM(ES): 557,3 (M+1), CCF (EtOAc al 30%/Hexano), $R_f = 0,26$
5	Metilo	4-Fluoro	EM(ES) 575,3 (M+1), CCF (EtOAc al 30%/Hexano), $R_f = 0,28$
Ej. n. <sup>o</sup>	$R^7$	$R^b$	Datos físicos
6	Metilo	3–Trifluorometilo	EM(ES): 625,0 (M+1), CCF (EtOAc al 50%/Hexano x 2), $R_f = 0,38$ ,
7	Metilo	2-Fluoro	EM(ES): 575,0 (M+1), $^1H$ -RMN (300 MHz, $CDCl_3$ ): 7,77–7,11 (m, 12H), 5,40 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).
8	Metoxi–carbonilo	2–Cloro	Masa exacta 634,1: EM (ASPCI): $m/z = 635,1$ (M+1), 633,1(M–1); $^1H$ -RMN (250 MHz, $CDCl_3$ ) δ 7,74 (s, 1H), 7,56–7,08 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).
9	Metoxi–metilo	2–Cloro	Masa exacta 620,1: EM(ASPCI): $m/z = 622,9$ (M+1); $^1H$ -RMN (300 MHz, $CDCl_3$ ) δ 7,74 (s, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,49–7,35 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,23–7,10 (m, 3H), 5,39 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,26 (s, 3H).

Mediante el procedimiento del ejemplo general A, se pueden preparar los siguientes compuestos.



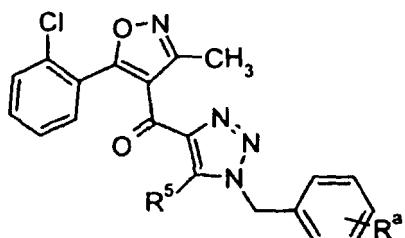
ES 2 307 925 T3

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos	
5				
10	Pridin-4-ilo	Metilo	Masa exacta; 591,09; EM(ESI) <i>m/z</i> 592,2 (M+1). <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,49 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,24–7,48 (m, 4H), 7,72 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,61; 1,56 Hz), 7,86 (s, 1H), 8,80 (m, 2H).	
15	11	Piridin-3-ilo	Metilo	Masa exacta; 591,09; EM(ESI) <i>m/z</i> 592,2 (M+1). RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,49 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 7,20–7,45 (m, 6H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,52; 1,77 Hz), 7,84 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,78 (m, 1H).
20				
25	12	Pirimidin-5-ilo	Metilo	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,50 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,35–7,39 (m, 3H), 7,44 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,36 (s, 1H); EM(APCI) <i>m/z</i> 593,1 (M+1).
30				
35	13	Metilo	Metilo	EM(ES) 529,1 (M+H), 527,1 (M-H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,89 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,9; 2,0 Hz), 7,54 (s, 2H), 7,37 (dt, 1H, <i>J</i> = 7,6; 1,5 Hz), 7,31 (dt, 1H, <i>J</i> = 7,6; 2,0 Hz), 7,20 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,9; 1,5 Hz), 5,52 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).
40				
45	14	Cloro	Metilo	EM(ES+) 549,0 (M+1). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,89 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,62 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,5; 7,8 Hz), 7,32 (dt, 1H, <i>J</i> = 1,4; 7,4 Hz), 7,26 (dt, 1H, <i>J</i> = 1,4; 7,8 Hz), 7,11 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,0; 7,8 Hz), 5,53 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).
50				
55	15	Piridin-3-ilo	Ciclo-propilo	EM(ES+) 618,2 (M+H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, COCl <sub>3</sub> ) δ 8,78 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,8; 1,8), 7,62 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,20 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,8; 10), 5,47 (s, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 1,03 (m, 2H).
60				

# ES 2 307 925 T3

Mediante el procedimiento del ejemplo general A, se pueden preparar los siguientes compuestos.

5



10

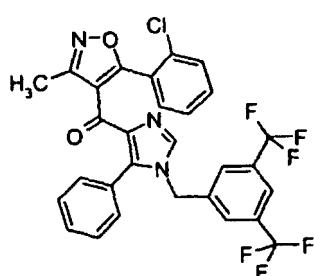
15

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>5</sup>	Datos físicos
16	3,5– Dicloro	Piridin-4– ilo	EM(ES) 524,3; 526,3 (M <sup>+</sup> +1).
17	2– Metoxi– 5– trifluorom etoxi	Piridin-3– ilo	EM(ES+) 570,1 (M+1) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,71 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,24 (m, 1H) 7,12 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

40 Ejemplo 18

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1*H*-imidazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-metanona

45



50

55

60 Se puede preparar y aislar el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo general A, y los materiales iniciales apropiados. Masa exacta 589,1; EM(ASPCI) *m/z* = 589,9(M+1), *m/z* = 588,0(M-1); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 3H), 7,35-7,18 (m, 6), 7,18 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo general B

65 Se disuelve el alquino de interés (1 eq.) en tolueno (0,1M), y se trata la solución con el nitroalcoxi-tetrahidropirano apropiado (5 eq.), 1,4-diisocianato-benceno (5 eq.) y trietilamina (5 eq.). Se calienta la solución a 110°C durante una noche, luego se añade agua y se filtra a través de tapón de Celite®. Se lava el sólido con EtOAc y se lava el filtrado con salmuera. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra para proporcionar el isoxazol crudo.

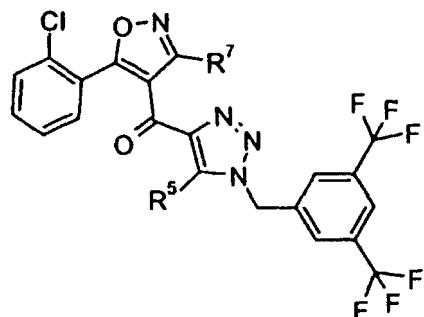
## ES 2 307 925 T3

Se disuelve el residuo en MeOH (0,1M) y se trata con AcOH o *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (2 eq.). Se agita la solución a T.A. durante 18 h. Se concentra la solución y se vuelve a disolver el material crudo en EtOAc. Se lava la solución orgánica con NaHCO<sub>3</sub> saturado, luego se seca, se filtra y se concentra. Se purifica el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita para proporcionar el compuesto del título.

5

Mediante el procedimiento del ejemplo general B, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

10



15

20

25

Ej. n.º	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
19	Cloro	Hidroxi– metilo	EM(ES) 565,0 (M+1). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,91 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,63 (dd, 1H, J = 1,8; 8,0 Hz), 7,36 (dt, 1H, J = 1,5; 7,3 Hz), 7,31 (dt, 1H, J = 1,9; 7,8 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 1,5; 7,8 Hz), 5,55 (s, 2H), 4,84 (2H, J = 7,4 Hz), 3,74 (t, 1H, J = 7,4 Hz).

30

35

40

45

50

55

60

65

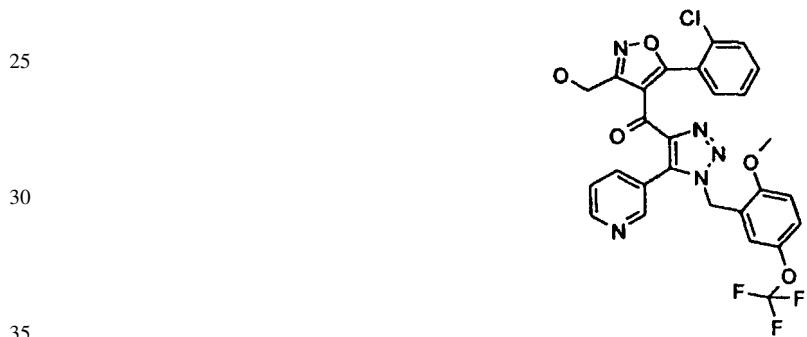
## ES 2 307 925 T3

Ej. n.º	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
20	Cloro	2– Hidroxi– etilo	EM(ES) 579,0 (M+1); <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,90 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,33 (dt, 1H, J = 1,0; 7,3 Hz), 7,27 (dt, 1H, J = 1,5; 7,8 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 1,0; 7,8 Hz), 5,53 (s, 2H), 4,05 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,19 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,35 (s a, 1H).
21	Metilo	Hidroxi– metilo	EM(ES) 545,1 (M+H), 543,1 (M–H). <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,90 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H, J = 7,6; 2,2 Hz), 7,55 (s, 2H), 7,35–7,40 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, J = 8,0; 1,6 Hz), 5,53 (s, 2H), 4,85 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 4,08 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 2,55 (s, 3H).
22	metilo	2– hidroxi– etilo	EM(ES) 558,9(M+), MS(ES–) 556,9(M–1); <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,87 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 2,0; 7,3 Hz), 7,51 (s, 2H), 7,36 (dt, 1H, J = 1,5; 7,3 Hz), 7,30 (dt, 1H, J = 2,0; 7,8 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 1,5; 7,8 Hz), 5,49 (s, 2H), 4,05 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,17 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,51 (s, 3H), 1,70 (s a, 1H).
23	Pirimidin– 5–ilo	Hidroxi– metilo	<sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,59 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 6 Hz, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,26 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,35–7,40 (m, 3H), 7,42 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,38 (s, 1H); EM(APCI) m/z 609,0 (M+1).
24	Piridin–3– ilo	2– Hidroxi– etilo	<sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,15 (t, J = 5,93 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 5,86 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 7,21–7,45 (m, 6H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 7,59; 1,87 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,63 Hz, 1H), 8,78 (m, 1H); EM(ESI) m/z 604,1 (M–OH).

Ej. n. <sup>º</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
5 10 15	25 Pirimidin-5-ilo	2-Hidroxi-ethilo	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,34 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,03 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 7,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,36–7,40 (m, 3H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,36 (s, 1H); EM(APCI) m/z 623,0 (M+1).

## Ejemplo 26

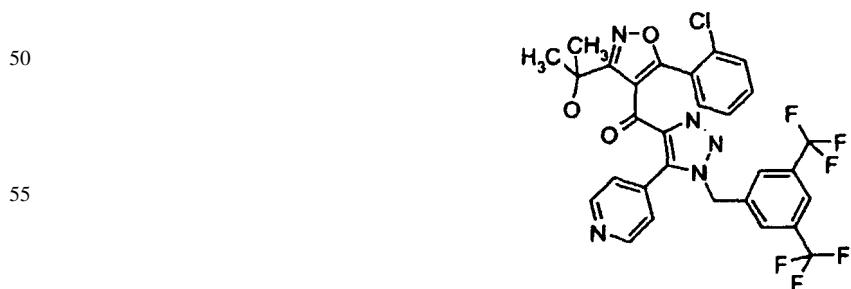
20 [5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-[1-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona



40 Mediante el procedimiento del ejemplo general B, se puede preparar el compuesto del título. EM(ES+) 586,1 (M+1)<sup>+</sup>.H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,76 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,55 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,80 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 3,90 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 3,63 (s, 3H).

## Ejemplo 27

45 [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-clorofenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-ethyl)-iso-  
xazol-4-il]-metanona



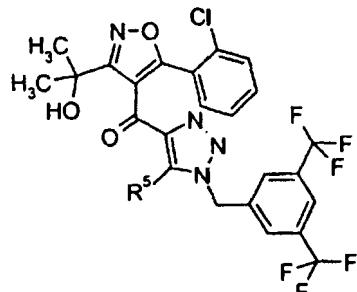
60 Se combina 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona (0,31 g; 0,58 mmoles), diisocianato de 1,4-fenileno (0,48 g; 3,0 mmoles), (1,1-dimetil-2-nitro-etoxy)-trimetil-silano (3,0 g; 1,5 mmoles), trietilamina (8 gotas) y benceno (10 ml), se agita y se calienta a refluojo. Tras 18 h, se enfria hasta la temperatura ambiente, se filtra el precipitado marrón, se lava con acetato de etilo y se concentra. Se purifica la mezcla resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (1:1) para proporcionar [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-{5-(2-cloro-fenil)-(1-metil-1-trimetilsilanoloxi-ethyl)-isoxazol-4-il}-metanona (0,20 g; 0,28 mmoles).

## ES 2 307 925 T3

Se disuelve el residuo en THF (5 ml) y se añade TBAF (0,31 ml de una solución 1M; 0,31 mmoles). Se agita durante 30 min, luego se evapora el disolvente y se purifica el producto mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con EtOAc/hexano (2:1) para proporcionar el compuesto del título (35 mg; 23%).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,55 (s, 6H), 5,40 (s, 2H), 7,15 (d,  $J = 7,81$  Hz, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,31 (t,  $J = 7,81$  Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,41 (t,  $J = 7,66$  Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,82 (m, 2H); EM(ESI)  $m/z$  636,0 ( $M+1$ ).

5 Se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos usando un procedimiento similar al del ejemplo 27, con los materiales iniciales apropiados.

10



15

20

Ej. n.º	$R^5$	Datos físicos
28	Piridin-3-ilo	Masa exacta 635: EM(APCI): $m/z$ = 618,17 ( $M-\text{H}_2\text{O}$ ); $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,68 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,38–7,59 (m, 7H), 5,82 (s, 2H), 1,54 (s, 6H).
29	Pirimidin-5-ilo	$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,66 (s, 6H), 4,8 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 7,19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,37–7,42 (m, 3H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,39 (s, 1H); EM (APCI) $m/z$ 619,1 ( $M+1-\text{H}_2\text{O}$ ).

45

### Ejemplo general C

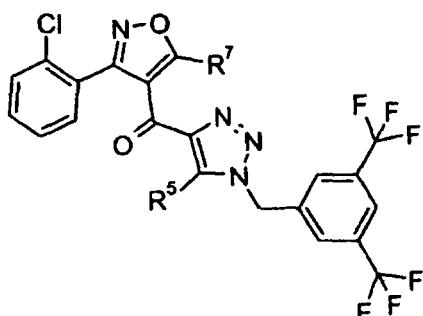
Se añade trietilamina (2,5 eq.) a una solución de cloruro de ácido de 2-clorofenilhidroximimoilo (2,0 eq.) y el alquino apropiado (1,0 eq.) en EtOAc. Se agita la mezcla a T.A. hasta 50°C hasta que se completa la reacción. Se trata la mezcla de reacción con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con éter (3 x 50 ml). Se secan las capas orgánicas combinadas con  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran al vacío. Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice.

55

Mediante el procedimiento del ejemplo general C, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

60

65



ES 2 307 925 T3

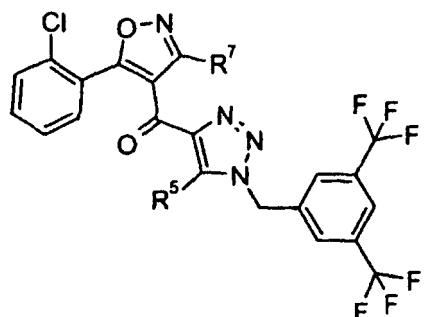
Ej. n.º	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
5 30	Piridin-4-ilo	Hidrógeno	EM(ES) 578,1 ( $M^++1$ ); CCF(EtOAc al 50% en hexanos): $R_f = 0,3$ .
10 31	Piridin-3-ilo	Hidrógeno	EM(ES) 578,1 ( $M^++1$ ); CCF(acetona al 50% en hexanos): $R_f = 0,3$ .
15 32	Piridin-4-ilo	Metoxi-metilo	p.f.: 128°C (descomp.) CCF: $R_f = 0,16$ (hexanos/EtOAc (1:1)). EM(ES) 621,9 ( $M^+$ ).
20 33	Cloro	Metoxi-metilo	CCF: $R_f = 0,38$ (hexanos/EtOAc (2:1)) EM(ES) 578,9 ( $M^+$ )

25 Ejemplo general D

Se disuelve el alcohol protegido con tetrahidropiranilo apropiado (1 eq.) en THF, agua y HOAc, y se calienta a 60°C. Se agita 5-24 h, se concentra al vacío, se extrae con EtOAc, se lava con agua, con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, 30 salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra al vacío. Se purifica mediante cromatografía para proporcionar el compuesto del título.

Mediante el procedimiento del ejemplo general D, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

35



Ej. n.º	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
50 55 34	Piracin-2-ilo	Hidroxi-metilo	EM(ES) 609,1 ( $M+1$ ); CCF $R_f = 0,50$ ( $\text{CH}_3\text{CN}$ al 20%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).

60

65

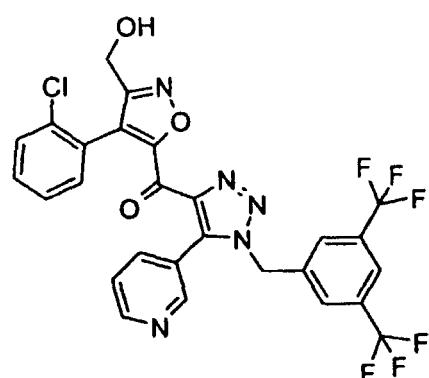
## ES 2 307 925 T3

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
35	Fenilo	Hidroxi-metilo	EM(ES) 607,0 (M+1); <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,62–7,37 (m, 5H), 7,35 (s, 2H), 7,27–7,20 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 4,83 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 7,2 Hz, 1H).
36	Fenilo	2–Hidroxi-etilo	EM(ES) 620,1 (M <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,74 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 7,5; 1,9 Hz, 1H), 7,50–7,09 (m, 10H), 5,34 (s, 2H), 3,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,0 Hz, 2H).
37	Pirimidin–5–ilo	Hidroxi-metilo	Masa exacta 608,08 ; EM(APCI): m/z = 609,0 (M+1); <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,38 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,82 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 7,2 Hz, 1H).
38	Piridin–3–ilo	Hidroxi-metilo	EM(APCI) m/z 608(M+1); <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,81 (d, J = 7,26 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,34–7,46 (m, 5H), 7,58–7,61 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 7,65; 1,72 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,52 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,80 (m, 1H).
39	Piridin–4–ilo	Hidroxi-metilo	EM(ESI) m/z 608,1 (M+1); <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,64 (s a, 1H), 4,81 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,14–7,22 (m, 3H), 7,38–7,47 (m, 4H), 7,74 (dd, J = 7,61; 1,76 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,82 (s a, 2H).
40	Hidrógeno	Hidroxi-metilo	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,84 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,22–7,25 (m, 1H), 7,33–7,39 (m, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,11 (s, 1H); EM(APCI) m/z 530,9 (M+1).
41	Piridin–4–ilo	2–Hidroxi-etilo	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,50 (s a, 1H), 3,15 (t, J = 5,87 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,16–7,22 (m, 3H), 7,32–7,38 (m, 3H), 7,42 (td, J = 7,61; 1,17 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,71; 1,66 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,79 (m, 2H); EM(ESI) m/z 622,3 (M+1).

Ej. n.º	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
42	Hidrógeno	2– Hidroxi– etilo	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,62 (s a, 1H), 3,19– 3,23 (m, 2H), 4,05–4,09 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 7,21– 7,37 (m, 3H), 7,63–7,65 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 8,07 (m, 1H); MS (APCI) m/z 527,1 (M–17).

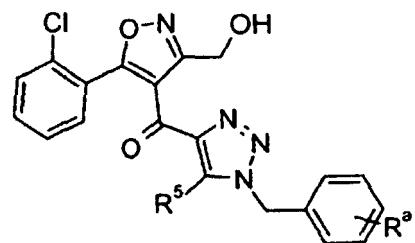
## Ejemplo 43

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-5-il]-metanona



Mediante el procedimiento del ejemplo general D, se prepara el compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,67 (dd, 1H, J = 1,5; 5,0), 8,59 (d, 1H, J = 2,0), 8,07 (s, 1H), 7,88 (dt, 1H, J = 1,9; 8,0), 7,72 (s, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 5,84 (m, 2H), 5,50 (t a, 1H, J = 5,8), 4,49 (s a, 2H).

Mediante el procedimiento del ejemplo general D, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.



55

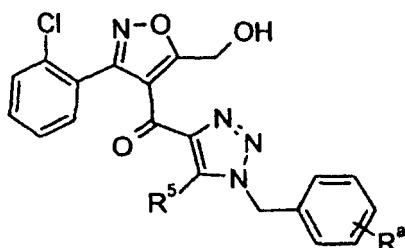
60

65

ES 2 307 925 T3

Ej. n.º	R <sup>a</sup>	R <sup>5</sup>	Datos físicos
44	3,5– Dicloro	Piridin– 4–ilo	EM(ES) 540,2 (M <sup>+</sup> +1);
45	3,5– Dicloro	Piridin– 3–ilo	EM(ES) 539,9; 541,9 (M <sup>+</sup> +1); R <sub>f</sub> = 0,355 (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
46	3– Trifluoro– metilo	Piridin– 3–ilo	EM(ES) 540,1; 542,1 (M <sup>+</sup> +1); R <sub>f</sub> = 0,15 (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
47	4– Trifluoro– metilo	Piridin– 3–ilo	EM(ES) 540,1; 542,2 (M <sup>+</sup> +1); R <sub>f</sub> = 0,11 (MeOH al 6,7%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
48	2,5–Bis– trifluoro– metilo	Piridin– 3–ilo	EM(ES) 608,1; 610,2 (M <sup>+</sup> +1); R <sub>f</sub> = 0,37 (EtOAc al 50%/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

Mediante el procedimiento del ejemplo general D, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

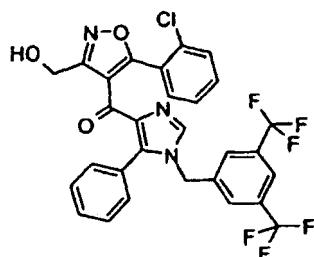


Ej. n.º	R <sup>a</sup>	R <sup>5</sup>	Datos físicos
49	3,5– Dicloro	Piridin– 3–ilo	R <sub>f</sub> = 0,15 (Hex/EtOAc (2:1)); EM(ES) 540,0 (M+1)
50	3– Trifluoro– metoxilo	Piridin– 3–ilo	R <sub>f</sub> = 0,14 (Hex/EtOAc (1:2)); EM(ES) 556,0 (M+1)
51	3,5– Dimetilo	Piridin– 3–ilo	EM(ES) 500,1 (M+1)

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>5</sup>	Datos físicos
5 10 15	52 2-Fluoro- 5- trifluoro- metilo	Piridin- 3-ilo	$R_f = 0,22$ (Hex/EtOAc (1:2)); EM(ES) 558,0 (M+1)
20	53 2- Metoxi- 5- trifluoro- metoxilo	Piridin- 3-ilo	$R_f = 0,13$ (Hex/EtOAc (1:2)); EM(ES) 586,0 (M+1)

20 Ejemplo 54

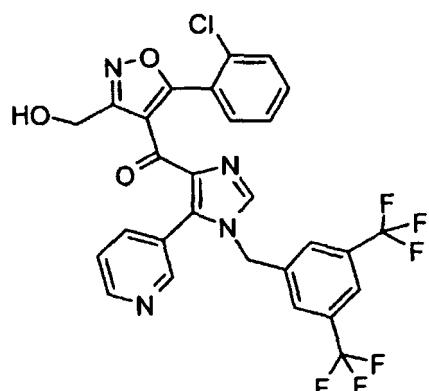
[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona



25  
30  
35 Mediante el procedimiento del ejemplo general D, se puede preparar y aislar el compuesto del título. Masa exacta 605,09; espectro de masas (APCI):  $m/z = 605,9$  (M+1),  $m/z = 603,9$  (M-1);  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (s, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,45-7,05 (m, 10), 4,98 (s, 2H), 4,67 (s, 2H).

40 Ejemplo 55

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona



45  
50  
55  
60 Se disuelve [1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetyl)-isoxazol-4-il]-metanona (0,136 g; 0,20 mmoles) en THF (1,5 ml), se añade ácido acético (1,5 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 ml). Se conecta un condensador de refluxo y se agita durante 20 horas en un baño de aceite a 60°C. Se concentra al vacío, se neutraliza con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se extrae con EtOAc. Se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra a través de papel y se concentra al vacío. Se recristaliza en éter/hexano (1:10) para proporcionar el compuesto del título: EM  
65 (ES) 607,1 (M+1),  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,69 (s a,1H), 8,58 (s a,1H), 7,82 (s,1H), 7,64 (m, 2H), 7,44-7,28 (m,5H), 7,23 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,76 (s, 2H).

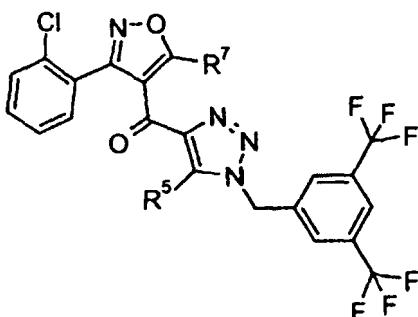
# ES 2 307 925 T3

## Ejemplo general E

Se combina el alcohol protegido apropiado (1,0 eq.) en MeOH, se añade ácido toluenosulfónico (1,3 eq.) y se deja agitar la mezcla a T.A. Tras 18 h, se concentra la solución al vacío, se diluye el residuo en éter y se lava la solución con 5 una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

Mediante el procedimiento del ejemplo general E, se preparan y aislan los siguientes compuestos.

10



15

20

25

### Datos físicos

30

35

40

45

50

55

60

65

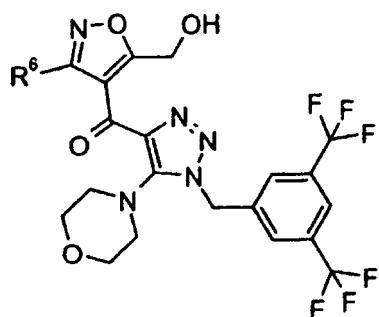
Ej. n.º	$R^5$	$R^7$	Datos físicos
56	Cloro	Hidroxi-metilo	EM(ES) 564,9 ( $M+1$ ); CCF $R_f = 0,1$ (hexanos al 30% en $Et_2O$ ).
57	Fenilo	Hidroxi-metilo	EM(ES) 607,0 ( $M+1$ ); CCF $R_f = 0,1$ (éter al 20% en hexanos).
58	4-Metil-piperazin-1-ilo	2-Hidroxi-etilo	EM(ES) 643,0 ( $M+1$ ); CCF $R_f = 0,1$ (MeOH al 2,5% en diclorometano).
59	Tio-morfolino	2-Hidroxi-etilo	EM(ES) 645,9 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,1$ ( $EtOAc$ al 50% en hexanos).
60	Dimetil-amino	2-Hidroxi-etilo	EM(ES) 587,9 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,1$ ( $EtOAc$ al 50% en hexanos).
61	Morfolino	2-Hidroxi-etilo	EM(ES) 629,9 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,1$ ( $EtOAc$ al 50% en hexanos).
62	Piridin-4-ilo	2-Hidroxi-etilo	EM(ES) 621,9 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,5$ ( $EtOAc$ al 50% en hexanos).
63	Piridin-4-ilo	Hidroxi-metilo	EM(ES) 608,0 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,1$ ( $EtOAc$ al 50% en hexanos).
64	Piridin-3-ilo	Hidroxi-metilo	EM(ES) 607,9 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,1$ ( $EtOAc$ al 50% en hexanos).

ES 2 307 925 T3

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
65	Cloro	1– Hidroxi– 1–metil– etilo	p.f.: 116°C; CCF R <sub>f</sub> = 0,35 (hexanos/EtOAc (2:1)) EM(ES) 592,8 (M+1); 574,8 [(M-OH) <sup>+</sup> ]

15

Mediante el procedimiento del ejemplo general E, se preparan y se aislan los siguientes compuestos.



35

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>6</sup>	Datos físicos
66	3–Cloro–piridin–4–ilo	EM(ES) 617,0; 619,0 (M <sup>+</sup> +1). R <sub>f</sub> = 0,27 (MeOH al 6,25% / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
67	4–Cloro–piridin–3–ilo	R <sub>f</sub> = 0,30 (MeOH al 6,67% / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
68	2–Cloro–piridin–3–ilo	EM(ES) 617,0; 619,0 (M <sup>+</sup> +1). R <sub>f</sub> = 0,29 (MeOH al 6,25% / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
69	2,6–Difluoro–fenilo	EM(ES) 617,0; (M <sup>+</sup> +1). R <sub>f</sub> = 0,40 (CHCl <sub>3</sub> /MeOH (10:1))
70	2,6–Dicloro–fenilo	EM(ES) 649,9; (M <sup>+</sup> +1). R <sub>f</sub> = 0,43 (CHCl <sub>3</sub> /MeOH (10:1))

60

65

## Ejemplo 71

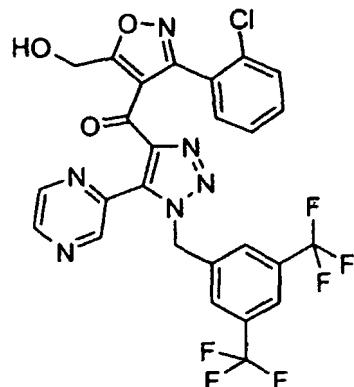
[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona

5

10

15

20



Se disuelve [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirazin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(terc-butil-dimetil-silanilo-ximetal)-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona (0,45 g, 1 eq.) en THF, y se añade solución de fluoruro tetrabutilamonio (0,74 ml; 1,2 eq., 1N en THF). Se agita 1,5 h a T.A., luego se diluye con EtOAc y se lava con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera. Se seca sobre NaSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice. EM(ES) 609,1 (M+1)<sup>+</sup>; CCF R<sub>f</sub> = 0,43 (MeOH al 10%/CHCl<sub>3</sub>).

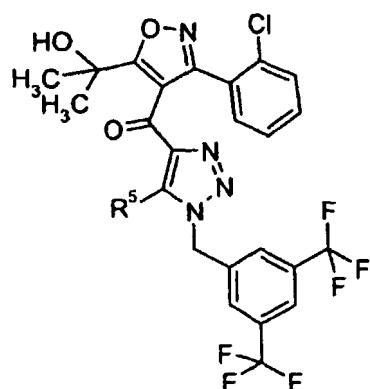
30 Mediante el procedimiento del ejemplo 71, usando el siliéter apropiado, se pueden preparar los siguientes compuestos:

35

40

45

50



Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	Datos físicos
72	Pirazin-2-ilo	MS(ES) 637,2 (M+1) <sup>+</sup> ; CCF R <sub>f</sub> = 0,50 (MeOH al 10% /CHCl <sub>3</sub> )
73	Morfolino	p.f.: 188°C; CCF: R <sub>f</sub> = 0,38 (hexanos/EtOAc (1:1)); EM(ES) 643,9 (M+1), 625,9 (M-OH).

65

## Ejemplo 74

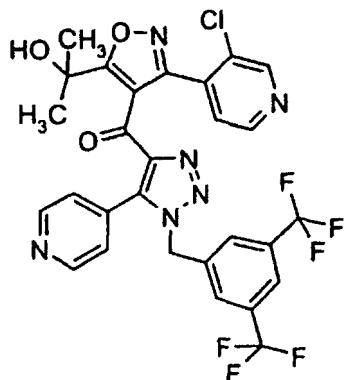
[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(3-cloro-piridin-4-il)-5-(1-hidroxi-1-metil-etyl)-isoazol-4-il]-metanona

5

10

15

20



Se puede preparar y aislar el compuesto del título usando el procedimiento del ejemplo 71, con el silitéter apropiado. EM(ES) 637,0 ( $M^+ + 1$ );  $R_f = 0,29$  (MeOH al 6,67%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

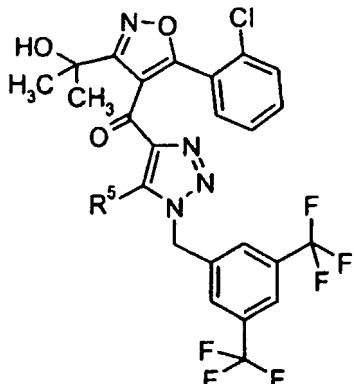
Mediante un procedimiento similar al ejemplo 71, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

30

35

40

45



Ej. n. <sup>o</sup>	$R^5$	Datos físicos
75	Pirazin-2-ilo	$R_f = 0,53$ (Hex/EtOAc (1:2)); EM(ES) 637,3 ( $M^+ + 1$ )
76	Morfolino	$R_f = 0,12$ (Hex/EtOAc ((2:1))); EM(ES) 644,1 ( $M^+ + 1$ )
77	Fenilo	EM(ES) 635,1 ( $M^+ + 1$ ); $R_f = 0,32$ (Hex/EtOAc ((2:1)))

60

65

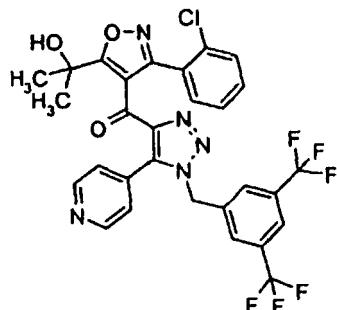
# ES 2 307 925 T3

## Ejemplo 78

*[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-fenil)-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-isoxazol-4-il]-metanona*

5

10



15

20

Se disuelve cloruro de 2-cloro-N-hidroxibencencarboximidoilo (380 mg; 2,0 mmoles, 2 eq.) y 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-metil-4-trimetilsilanoloxi-pent-2-in-1-ona (555 mg; 1,0 mmoles) en EtOAc (2,5 ml). Se añade TEA (348  $\mu$ l; 252 mg; 2,5 eq.) en gotas y se agita a T.A. Tras 18 h, se diluye con EtOAc (10 ml). Se lava con NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 ml) y salmuera (5 ml), luego se seca ( $MgSO_4$ ), se filtra y se concentra.

25

Se disuelve el residuo crudo en THF (5 ml) y se enfriá hasta 0°C. Se añade TBAF (Aldrich, 1,2 ml de una solución 1M en THF; 1,2 mmoles; 1,2 eq.). Tras 2 h, se diluye con EtOAc (20 ml). Se lava con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se seca ( $MgSO_4$ ), se filtra y se concentra. Se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, hexanos/EtOAc gradiente de 1:1 a 1:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. Se recristaliza desde hexanos/EtOAc para proporcionar 173 mg (26%) del compuesto del título como un sólido blanco. CCF: R<sub>f</sub> = 0,2 (hexanos/EtOAc (1:2)); EM(ES): 636,0 (M+1).

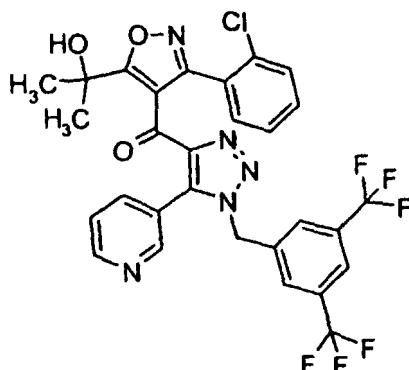
35

## Ejemplo 79

*[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-fenil)-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-isoxazol-4-il]-metanona*

40

45



50

55

Mediante el procedimiento del ejemplo 78, se puede preparar y aislar el compuesto del título. p.f. = 105°C; CCF: R<sub>f</sub> = 0,86 (hexanos/EtOAc (1:2)); EM(ES) 618,2 [M-OH]<sup>+</sup>.

60

65

## Ejemplo 80

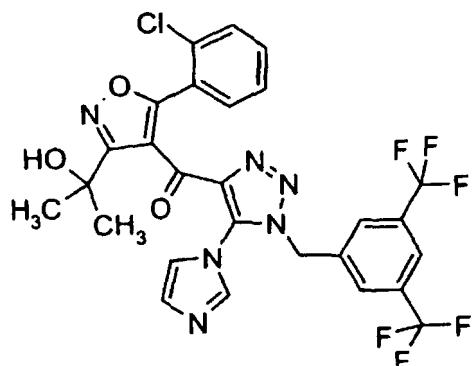
[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-imidazol-1-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etyl)-isoxazol-4-il]-metanona

5

10

15

20



A una solución de [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(1-metil-1-trimetsilanolíxi-etyl)-isoxazol-4-il]-metanona (40 mg; 0,06 mmoles) en DMSO (0,5 ml), se añade imidazol (41 mg; 0,60 mmoles) y se calienta hasta 80°C durante 12 h. Se enfriá hasta la T.A. y se diluye con EtOAc (3 ml). Se lava la solución con HCl 1N (3 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml). Se pasa la capa orgánica a través de un cartucho secante VarianChemElute® y se concentra. Se cromatografía el material crudo usando un gradiente (Hex/EtOAc de 10:1 a 1:5) para proporcionar el compuesto del título (18,2 mg; 49%). R<sub>f</sub> = 0,53 (Hex/EtOAc (1:5)); MS/ES 625,1(M + 1).

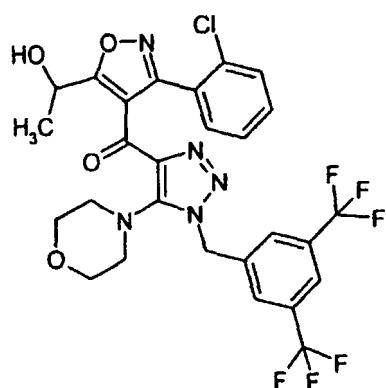
## 30 Ejemplo 81

[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-fenil)-5-(1-hidroxi-etyl)-isoxazol-4-il]-metanona

35

40

45



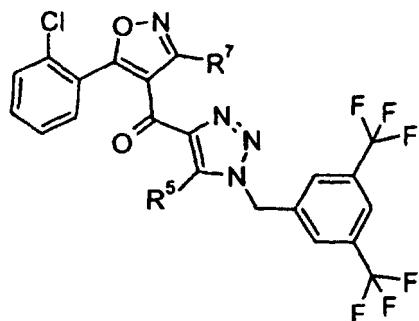
50 Se disuelve 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(1-terc-butoxi-etyl)-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona (160 mg; 0,23 mmoles) en TFA (1 ml) y se agita a T.A. durante toda la noche. Se diluye con EtOAc (10 ml) y se lava con NaOH 1N (3 x 5 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturada (5 ml) y salmuera (5 ml). Se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, hexanos/EtOAc gradiente de 2:1 a 1:1) para proporcionar 126 mg de un sólido blanco. Se recristaliza desde hexanos/EtOAc para proporcionar 92 mg (63%) del compuesto del título. p.f.:145-146°C; CCF: R<sub>f</sub> = 0,28 (hexanos/EtOAc (1:1)); EM(ES) 629,9 (M+1).

## Ejemplo general F

60 Se disuelve el 5-clorotriazol (1 eq.) apropiado en la amina apropiada (20-120 eq.) y se agita a 80-110°C. La amina puede estar en disolución en un disolvente adecuado, tal como MeOH, DMSO o THF. Tras 2-20 h, se diluye la solución con EtOAc (25 ml) y se lava con HCl 1N (20 ml), agua y NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml). Se seca, se filtra y se concentra la fase orgánica, luego se purifica mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice.

65 Se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos usando el procedimiento anterior, con los materiales iniciales apropiados.

## ES 2 307 925 T3



Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos	
20	82	Morfolino	Hidroxi–metilo	EM(ES) 616,1 (M+1), MS (ES–) 614,1 (M–1); <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,87 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 1,5; 7,8 Hz), 7,62 (s, 2H), 7,37 (dt, 1H, J = 1,4; 7,4 Hz), 7,29 (dt, 1H, J = 1,4; 7,8 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 1,0; 7,8 Hz), 5,43 (s, 2H), 4,82 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 4,03 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,74 (m, 4H), 3,00 (m, 4H).
25	83	Morfolino	2–Hidroxi–etilo	EM(ES) 630,1 (M+1), MS (ES–) 628,0 (M–1); <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,86 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, J = 1,4; 7,8 Hz), 7,62 (s, 2H), 7,34 (dt, 1H, J = 1,0; 7,4 Hz), 7,26 (dt, 1H, J = 2,0; 7,9 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 1,0; 7,9 Hz), 5,42 (s, 2H), 4,07 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,73 (m, 4H), 3,18 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,00 (m, 4H), 2,24 (s a, 1H).
30	84	Dimetil–amino	Hidroxi–metilo	EM(ES) 574,3 (M+H). <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 7,7; 1,9 Hz) 7,60 (s, 2H), 7,35 (dt, 1H, J = 8,0; 1,7 Hz), 7,29 (dt, 1H, J = 7,7; 2,0 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 8,0; 1,3 Hz), 5,42 (s, 2H), 4,83 (s a, 2H), 4,22 (s a, 1H), 2,78 (s, 6H).

55

60

65

ES 2 307 925 T3

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
85	Dimetil– amino	2–Hidroxi– etilo	EM(ES) 588,1 (M+H), 586,1 (M–H). <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,87 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 7,8; 1,8 Hz), 7,60 (s, 2H), 7,33 (dt, 1H, J = 7,9; 1,5 Hz), 7,27 (dt, 1H, J = 8,3; 1,8 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 8,3; 1,1 Hz), 5,41 (s, 2H), 4,07 (dt, 2H, J = 6,7; 6,1 Hz), 3,20 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,78 (t, 1H, J = 6,7 Hz), 2,76 (s, 6H).
86	Tio– morfolino	2–Hidroxi– etilo	EM(ES) 646,1 (M+H); <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, J = 7,7; 1,8 Hz), 7,62 (s, 2H), 7,36 (dt, 1H, J = 8,0; 1,5 Hz), 7,28 (dt, 1H, J = 7,7; 1,1 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 8,0; 1,1 Hz), 5,40 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,19 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,69 (m, 4H).
87	morfolino	metilo	EM(ES+) 600,1 (M+1), MS (ES–) 598,0 (M–1); <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,89 (s, 1H), 7,65 (dd, 1 H, J = 1,9; 7,8 Hz), 7,63 (s, 2H), 7,33 (dt, 1H, J = 1,5; 8,0 Hz), 7,25 (dt, 1H, J = 1,8; 7,4 Hz), 7,10 (dd, 1 H, J = 1,1; 8,0 Hz), 5,42 (s, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,51 (s, 3H).
88	Morfolino	Ciclo– propilo	EM(ES) 626,0 (M+H). <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,33 (dt, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz), 7,25 (dt, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 7,8; 1,0 Hz), 5,44 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,32 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,06 (m, 2H).
89	Morfolino	Metoxi– metilo	EM(ES) 630,1 (M+H). <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,81 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 7,3; 1,9 Hz), 7,68 (s, 2H), 7,31–7,40 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz), 5,49 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,01 (m, 4H).

## ES 2 307 925 T3

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
90	Morfolino	2,2– Dimetoxi– etilo	EM(ES) 674,2 (M+H). <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz), 7,66 (s, 2H), 7,36 (dt, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz), 7,29 (dt, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz), 5,46 (s, 2H), 4,81 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 3,75 (m, 4H), 3,31 (s, 6H), 3,30 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,01 (m, 4H).
91	Dimetil– amino	Metilo	EM(ES) 558,1 (M+H), 556,1 (M–H). <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,86 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, J = 7,8; 1,9 Hz), 7,61 (s, 2H), 7,32 (dt, 1H, J = 7,2; 1,6 Hz), 7,24 (dt, 1H, J = 7,2; 1,9 Hz), 7,14 (dd, 1H, J = 7,8; 1,6 Hz), 5,41 (s, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,52 (s, 3H).
92	Dimetil– amino	Metoxi– metilo	EM(ES) 588,2 (M+H). <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,85 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, J = 7,4; 1,5 Hz), 7,64 (s, 2H), 7,28–7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,74 (s, 6H).
93	Dimetil– amino	2,2– Dimetoxi– etilo	EM(ES) 632,1 (M+H). <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz), 7,66 (s, 2H), 7,36 (dt, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz), 7,29 (dt, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz), 5,46 (s, 2H), 4,81 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 3,31 (s, 6H), 3,30 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 2,76 (s, 6H).
94	Tio– morfolino	Hidroxi– metilo	EM(ES) 632,3 (M+H). <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,89 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,63 (s, 2H), 7,37 (dt, 1H, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,29 (dt, 1H, J = 7,8; 1,7 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 7,8; 1,0 Hz), 5,42 (s, 2H), 4,83 (s a, 2H), 4,10 (s a, 1 H), 3,26 (m, 4H), 2,69 (m, 4H).
95	Tio– morfolino	Metilo	EM(ES) 616,1 (M+H), 614,1 (M–H). <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,87 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 7,8; 1,9), 7,63 (s, 2H), 7,36 (dt, 1H, J = 7,2; 1,6), 7,27 (dt, 1 H, J = 7,2; 1,9), 7,13 (dd, 1H, J = 7,8; 1,6), 5,41 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,69 (m, 4H), 2,53 (s, 3H).

ES 2 307 925 T3

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
96	Imidazol-1-ilo	Hidroxi-metilo	EM(ES) 597,1 (M+H) <sup>+</sup> , 595,1 (M-H) <sup>-</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,91 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 7,6; 1,6 Hz), 7,70 (s a, 1H), 7,45–7,49 (m, 3H), 7,41 (dt, 1H, J = 7,6; 2,0 Hz), 7,34 (s a, 1H), 7,21 (dd, 1H, J = 8,0; 1,2 Hz), 6,92 (s a, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,83 (m, 2H), 3,00 (s a, 1H).
97	Imidazol-1-ilo	metilo	MS ES] 581,1 (M+H) <sup>+</sup> , 579,1 (M-H) <sup>-</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,91 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 7,7; 1,9 Hz) 7,60 (m, 1H), 7,41–7,45 (m, 3H), 7,35 (dt, 1H, J = 8,3; 1,8 Hz), 7,32 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H, J = 8,3; 1,4 Hz), 6,92 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).
98	Imidazol-1-ilo	Ciclopropil o	EM(ES) 607,1 (M+H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,91 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H, J = 7,8; 1,0 Hz) 7,62 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,42 (t, 1H, J = 7,8; 1,0 Hz), 7,34 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H, J = 7,8; 1,0 Hz), 6,94 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 1,05 (m, 2H).
99	Imidazol-1-ilo	Metoxi-metilo	EM(ES) 611,2 (M+H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,89 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, J = 7,5; 2,1 Hz) 7,63 (s, 1H) 7,46 (s, 2H), 7,37–7,45 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H, J = 7,5; 1,4 Hz), 6,91 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,33 (s, 3H).
100	4-metil-piperazin-1-ilo	Hidroxi-metilo	EM(ES) 629,3 (M+H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,89 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 7,7; 1,9 Hz), 7,65 (s, 2H), 7,37 (dt, 1H, J = 7,7; 1,3 Hz), 7,29 (dt, 1H, J = 7,7; 1,8 Hz), 7,13 (dd, 1H, J = 7,7; 1,3 Hz), 5,42 (s, 2H), 4,82 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 4,18 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 3,06 (s a, 4H), 2,48 (s a, 4H), 2,35 (s, 3H).

ES 2 307 925 T3

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
101	4-metil-piperazin-1-ilo	Metilo	EM(ES) 613,2 (M+H), 611,2 (M-H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,87 (s, 1H), 7,63–7,65 (m, 3H) 7,33 (dt, 1H, J = 7,2; 1,6 Hz), 7,25 (dt, 1H, J = 7,2; 1,9 Hz), 7,13 (dd, 1H, J = 7,8; 1,6 Hz), 5,40 (s, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).
102	4-isopropil-piperazin-1-ilo	Hidroxi-metilo	EM(ES) 657,2 (M+H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,89 (s, 1H), 7,64–7,68 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (dt, 1H, J = 7,4; 1,6 Hz), 7,14 (dd, 1H, J = 7,7; 1,6 Hz), 5,42 (s, 2H), 4,82 (m, 2H), 4,20 (s a, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,74 (s, 1H, J = 6,7 Hz), 2,55 (m, 4H), 1,05 (d, 6H, J = 6,7 Hz).
103	4-isopropil-piperazin-1-ilo	2-Hidroxi-etilo	EM(ES) 671,2 (M+H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,87 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,33 (dt, 1H, J = 8,1; 1,6 Hz), 7,27 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H, J = 7,8; 1,6Hz), 5,40 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,19 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,04 (s a, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,55 (s a, 4H), 1,04 (d, 6H, J = 7,0 Hz).
104	4-carbamoil-piperidin-1-ilo	Metilo	MS(ES) 641,2 (M+H)+. <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,86 (s, 1H), 7,66 (m, 3H) 7,34 (dt, 1H, J = 7,3; 1,5 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 8,0; 1,0 Hz), 5,37–5,47 (m, 4H), 3,33 (dt, 2H, J = 11,7; 2,3 Hz), 2,81 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,37–2,44 (m, 1H), 1,79–1,97 (m, 4H).

5  
10  
15

20  
25

30  
35

40  
45

50

55

60

65

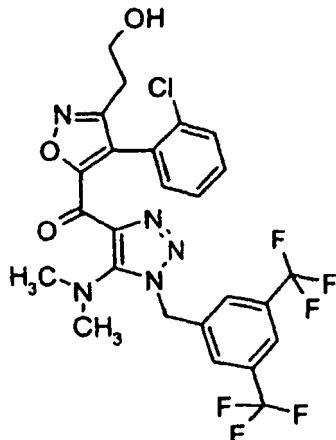
# ES 2 307 925 T3

Ejemplo 105

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-dimetilamin-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-cloro-fenil)-3-(2-hidroxi-etil)-isoxazol-5-il]-metanona

5

10



15

20

25

Mediante un procedimiento similar al ejemplo general F, se puede preparar y aislar el compuesto del título. MS (ES) 588,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 586,1( $M-H$ )<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 3H), 5,50 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,74 (s, 6H).

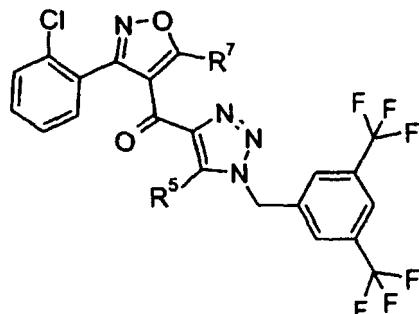
30

Mediante el procedimiento del ejemplo general F, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

35

40

45



50

55

60

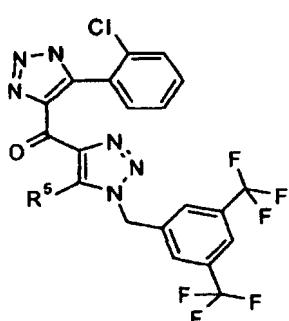
	Ej. n.º	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
106	Morfolin o	Hidroxi– metilo		EM(ES) 616,0 ( $M+1$ ); CCF $R_f = 0,1$ (EtOAc al 50% en hexanos).
107	4-Metil– piperazin -1-ilo	Hidroxi– metilo		EM(ES) 629,1 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,3$ (MeOH al 5% en diclorometano).

65

## ES 2 307 925 T3

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
108	Dimetil– amino	Hidroxi– metilo	EM(ES) 574,0 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,4$ (EtOAc al 50% en hexanos).
109	(2– Dimetil– amin– etyl)– metil– amino	Hidroxi– metilo	EM(ES) 631,1 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,2$ (MeOH al 5% en diclorometano).
110	Tio– morfolin o	Hidroxi– metilo	EM(ES) 632,0 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,2$ (EtOAc al 50% en hexanos).
111	Morfolin o	2– (Morfolin)– etilo	EM(ES) 698,9 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,1$ (MeOH al 5% en diclorometano).
112	Imidazol –1–ilo	Hidroxi– metilo	EM(ES) 597,1 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,1$ (eluido con acetona al 20%, luego al 25% en hexanos).
113	Morfolin o	Hidrógeno	EM(ES) 586,2 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,1$ (éter al 50% en hexanos).
114	Imidazol –1–ilo	Hidrógeno	EM(ES) 586,2 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,1$ (éter al 50% en hexanos).
115	Morfolin o	Metoxi– metilo	p.f.: 119°C; CCF $R_f = 0,15$ (hexanos / EtOAc ((2:1))). EM(ES) 629,9 ( $M+1$ )

Mediante el procedimiento del ejemplo general F, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

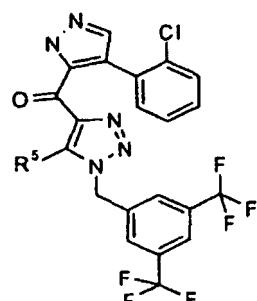


ES 2 307 925 T3

Ej. n.º	R <sup>5</sup>	Datos físicos
5 116	Morfolino	EM(ES+) 586,0 (M+1) <sup>+</sup> , MS (ES-) 584,0 (M-1) <sup>-</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 14,68 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 2,99 (m, 4H).
10 117	Dimetil-amino	EM(ES) 544,0 (M+H), 542,0 (M-H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 2H) 7,56 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 2,75 (s, 6H).
15 20 25 118	4-Metil-piperazin-iilo	MS(ES) 599,1 (M+H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33–7,40 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 3,04 (s a, 4H), 2,48 (s a, 4H), 2,33 (s, 3H).

30

Mediante el procedimiento del ejemplo general F, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.



Ej. n.º	R <sup>5</sup>	Datos físicos
50 119	Morfolino	EM(ES) 585,1 (M+H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 13,25 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,30–7,32 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 2,99 (m, 4H).

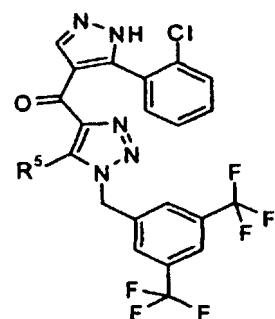
60

65

ES 2 307 925 T3

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	Datos físicos
120	Dimetil–amino	MS(ES) 543,1 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 13,25 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,30–7,32 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 2,72 (s, 6H).
121	4–Metil–piperazin–1–ilo	MS(ES) 598,2 (M+H) <sup>+</sup> , 596,1 (M–H) <sup>–</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 13,25 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,27–7,30 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,00 (s a, 4H), 2,45 (s a, 4H), 2,31 (s, 3H).
122	Tio–morpholino	MS(ES) 601,0 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,31–7,33 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,69 (m, 4H).

Mediante el procedimiento del ejemplo general F, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.



Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	Datos físicos
123	Morfolino	MS(ES) 585,1 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 8,84 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,33–7,40 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,73 (m, 4H), 2,97 (m, 4H).

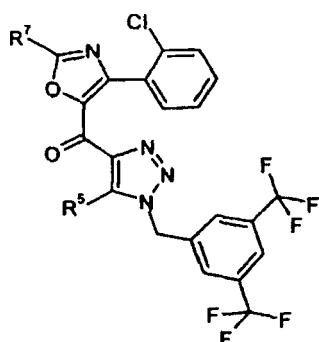
ES 2 307 925 T3

Ej. n.º	R <sup>5</sup>	Datos físicos
124	Dimetil-amino	MS(ES) 542,9 (M) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 11,67 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,32–7,36 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 2,68 (s, 6H).
125	Tio-morfolino	MS(ES) 601,1 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 8,70 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,33–7,37 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,65 (m, 4H).

20

Mediante el procedimiento del ejemplo general F, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

25



30

35

40

Ej. N.º	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
126	Morfolino	Metilo	EM(ES) 600,2 (M+1), (ES) 598,2 (M-1). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,55 (dd, 1H, J = 1,5; 7,4 Hz), 7,30 (dt, 1H, J = 1,3; 7,3 Hz), 7,23 (dt, 1H, J = 1,9; 7,4 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 1,1; 7,8 Hz), 5,47 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 2,64 (s, 3H).

60

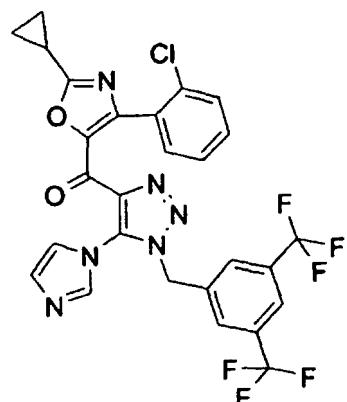
65

Ej. n.º	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
127	Morfolino	Isopropilo	EM(ES) 628,2 (M+H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,60 (dd, 1H, J = 7,8; 1,4 Hz), 7,31 (dt, 1H, J = 7,8; 1,4 Hz), 7,22 (dt, 1H, J = 7,8; 1,4 Hz), 7,14 (dd, 1H, J = 7,8; 1,4 Hz), 5,48 (s, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,26 (s, 1H, J = 6,7 Hz), 3,01 (m, 4H), 1,46 (d, 6H, J = 6,7 Hz).
128	Morfolino	Ciclo–propilo	EM(ES) 626,1 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,88 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,55 (dd, 1H, J = 7,3; 1,4 Hz), 7,31 (dt, 1H, J = 7,3; 1,4 Hz), 7,22 (dt, 1H, J = 7,3; 1,4 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 7,8; 1,4 Hz), 5,48 (s, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,24 (m, 1H), 1,17–1,34 (m, 4H).
129	Imidazol–1–ilo	Metilo	EM(ES) 581,1 (M+H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,90 (s, 1H), 7,72 (s, 1H) 7,56 (m, 3H), 7,28–7,37 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,65 (s, 3H).
130	Imidazol–1–ilo	Isopropilo	EM(ES) 609,1 (M+H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,89 (s, 1H), 7,68 (s, 1H) 7,58 (dd, 1H, J = 7,5; 1,7 Hz), 7,52 (s, 2H), 7,22–7,36 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,25 (s, 1H, J = 6,9 Hz), 1,45 (d, 6H, J = 6,9 Hz).

45 Ejemplo 131

[1-(3,5-Bis(trifluorometil-bencil)-5-imidazol-1-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-clorofenil)-2-ciclopropil-oxazol-5-il]-metanona

50



# ES 2 307 925 T3

Se añade imidazol (0,37 g; 5,44 mmoles) a una solución de [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-cloro-fenil)-2-ciclopropil-oxazol-5-il]-metanona (0,16 g; 0,28 mmoles) en DMSO (1,0 ml) y se calienta hasta 80°C durante 18 h Se diluye la mezcla de reacción con EtOAc y se lava con agua y salmuera, luego se seca, se filtra y se concentra. Se purifica mediante cromatografía por desorción súbita usando un gradiente lineal de 5 30% a 70% de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,15 g; 76%). EM(ES) 607,1 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (s, 1H), 7,61 (s, 1H) 7,51 (m, 3H), 7,21-7,33 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,17-1,31 (m, 4H).

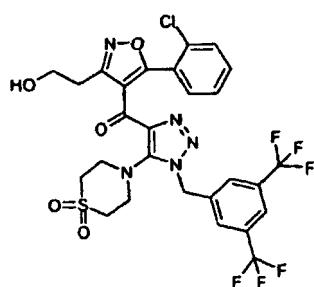
10 Ejemplo 132

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-(1,1-dioxo-1λ-tiomorfolin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-cloro-fenil)-3-(2-hidroxi-etil)-isoxazol-4-il]-metanona

15

20

25



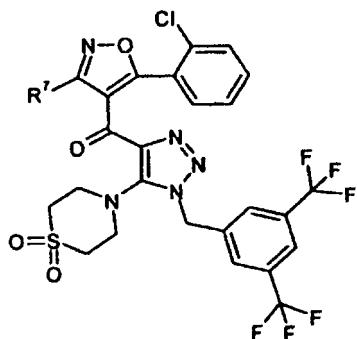
30 Se combina [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-(tiomorfolin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona (0,17 g; 0,26 mmoles) en diclorometano (3,0 ml), se añade ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,12 g; 0,50 mmoles) y se agita a T.A. Tras 2 h, se diluye con EtOAc, se lava con NaOH 1N, agua y salmuera, luego se seca, se filtra y se concentra. Se purifica mediante cromatografía por desorción súbita usando un gradiente lineal de 50% a 80% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 678,0 (M+H).  
35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 8,09 (s,1H), 7,99 (s, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,89(m, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,26 (m,4H), 3,14 (m, 2H).

Mediante un procedimiento similar al ejemplo 132, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

40

45

50



55

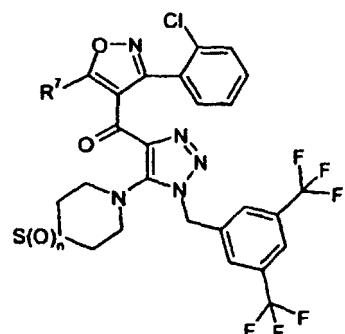
60

65

ES 2 307 925 T3

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
133	Hidroxi-metilo	EM(ES) 664,0 (M+H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,92 (s, 1H), 7,74 (dd, 1 H, J = 7,8; 1,6 Hz), 7,61 (s, 2H), 7,44 (dt, 1H, J = 7,8; 1,6 Hz), 7, 36 (dt, 1H, J = 7,8; 1,6 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 8,1; 0,9 Hz), 5,48 (s, 2H), 4,85 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,75 (t, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,15 (m, 4H).
134	Metilo	MS(ES) 648,1 (M+H) <sup>+</sup> , 646,0 (M-H) <sup>-</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7,91 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 7,7; 1,9 Hz) 7,62 (s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (dt, 1H, J = 7,9; 2,2 Hz), 7,15 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,53 (s, 3H).

Mediante un procedimiento análogo al ejemplo 132, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.



Ej. n. <sup>o</sup>	n	R <sup>7</sup>	Datos físicos
135	1	Hidroxi-metilo	EM(ES) 648,0 (M <sup>+</sup> +1); CCF R <sub>f</sub> = 0,2 (acetona)
136	2	Hidroxi-metilo	EM(ES) 664,0 (M <sup>+</sup> +1); CCF R <sub>f</sub> = 0,1 (EtOAc al 60% en hexanos).
137	2	2-Hidroxi-etilo	EM(ES) 645,9 (M <sup>+</sup> +1); CCF R <sub>f</sub> = 0,1 (EtOAc al 50% en hexanos).

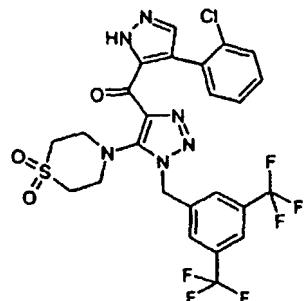
# ES 2 307 925 T3

## Ejemplo 138

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-(1,1-dioxo-1λ-tiomorfolin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-cloro-ciclohexa-2,4-dienil)-2H-pirazol-3-il]-metanona

5

10



15

20

Usando el procedimiento del ejemplo 132, con los materiales iniciales apropiados. Se puede preparar y aislar el compuesto del título. EM(ES) 633,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 13,4 (s a, 1H), 8,10 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,20 (m, 4H).

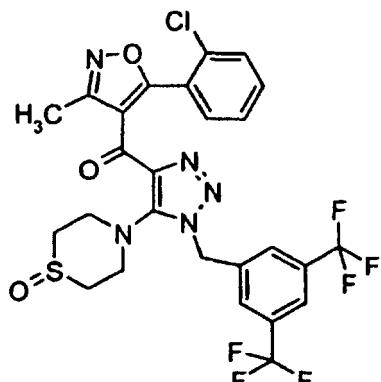
25

## Ejemplo 139

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-(1-oxo-1λ-tiomorfolin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-metanona

30

35



40

45

50

55

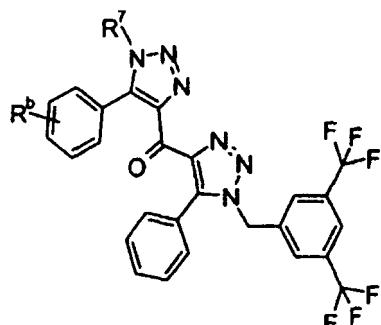
Se añade peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (2,0 ml, exceso) a una solución de [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-tiomorfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-clorofenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-metanona (0,9 g; 0,15 mmoles) en MeOH (4,0 ml) y se agita a T.A. durante 24 h. Se diluye la mezcla de reacción con agua, se extrae con EtOAc, luego se seca, se filtra y se concentra. Se purifica mediante cromatografía por desorción súbita usando un gradiente lineal del 2% al 4% de MeOH en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (15 g; 16%). MS(ES) 632,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 630,1 ( $M-H$ )<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H, *J* = 7,8; 1,9 Hz) 7,62 (s, 2H), 7,38 (dt, 1H, *J* = 7,9; 1,6 Hz), 7,31 (dt, 1H, *J* = 7,9; 1,9 Hz), 7,15 (dd, 1H, *J* = 7,8; 1,6 Hz), 5,45 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,87-2,96 (m, 4H), 2,52 (s, 3H).

60

Ejemplo general G  
Se disuelve el alquino de interés (1 eq.) en un recipiente a presión en tolueno (0,1M), se añade la azida de interés (2 eq.), y se coloca en un baño a 120°C. Tras 48 h, se concentra y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice. Se puede usar azida de trimetilsililo para preparar los triazoles no sustituidos.

65

Mediante el procedimiento del ejemplo general G, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

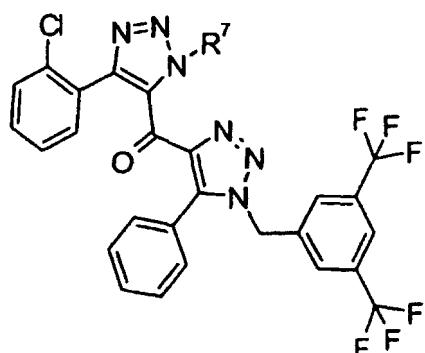
Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>b</sup>	Datos físicos
140	Hidrógeno	2–Cloro	EM(ES) 577,2 (M+1), <sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,89 (s, 1H), 7,62–7,25 (m, 12H), 5,68 (s, 2 H).
141	Hidrógeno	Hidrógeno	EM(ES) 543,3 (M+1), <sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,99 (ap c, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66–7,23 (m, 11H), 5,67 (s, 2H).
142	Hidrógeno	4–Fluoro	EM(ES) 561,3 (M+1), <sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,04 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68–7,09 (m, 11H), 5,67 (s, 2H).
143	Hidrógeno	3–Trifluoro–metilo	EM(ES) 611,3 (M+1), δ 8,19 (m, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 7, 8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60–7,13 (m, 9H), 5,56 (s, 2H).
144	Hidrógeno	2–Fluoro	MS (ES 561,3 (M+1), δ 7,75 (s, 1H), 7,61–6,96 (m, 11H), 5,54 (s, 2H).
145	2–Pirrolidin–1–il–etilo	2–Cloro	EM(ES) 674,2 (M+1), CCF (EtOAc/Hexano al 50%), R <sub>f</sub> = 0,59.
146	([1,3]–Dioxalan–2–il)–metilo	2–Cloro	EM(ES) 663,6 (M+1), <sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,82 (s, 1H), 7,51–7,37 (m, 9H), 7,22 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 5,28 (ab c, 1H), 4,54 (dd, <i>J</i> = 14,5; 3,2 Hz, 1H), 4,18 dd, <i>J</i> = 14,5; 5,0 Hz, 1H), 3,83–3,63 (m, 4H).

65

ES 2 307 925 T3

Mediante el procedimiento del ejemplo general G, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

5



10

15

20

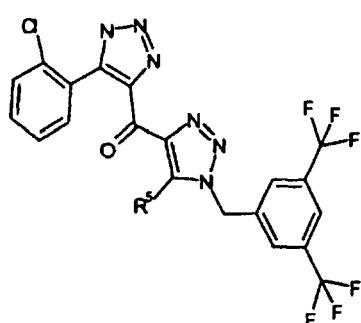
Ej. n.º	R <sup>7</sup>	Datos físicos
25	147 2-Pirrolidin-1-etilo	EM(ES) 674,2 (M+1); CCF R <sub>f</sub> = 0,59 (EtOAc/Hexano al 50%).
30	148 ([1,3]-Dioxalan-2-il)-metilo	EM(ES) 663,6 (M+1), <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,85 (s a, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,61–7,49 (m, 3H), 7,41–7,10 (m, 7H), 5,46 (s, 2 H), 5,32 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,70 (m, 4H).

35

40

Mediante el procedimiento del ejemplo general G, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

45



50

55

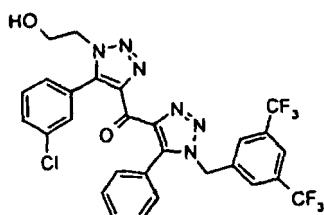
60

65

Ej. n.º	R <sup>5</sup>	Datos físicos
149	Piridin-3-ilo	Masa exacta 577,09 ; EM(ESI) m/z 576,3 (M-1). <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 5,66 (s, 2H), 7,30–7,56 (m, 8H), 7,84 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 1,87 Hz), 8,76 (m, 1H).
150	Piridin-4-ilo	Masa exacta 577,09, EM(ESI) m/z 576,3 (M-1); <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 5,61 (s, 2H), 7,16 (d, J = 5,85 Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 8,77 (d, 2H, J = 5,66 Hz).
151	Metilo	MS(ES) 515,1 (M+H) <sup>+</sup> , 513,1 (M-H) <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 15,25 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,48–7,57 (m, 2H), 7,35–7,44 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).

## Ejemplo 152

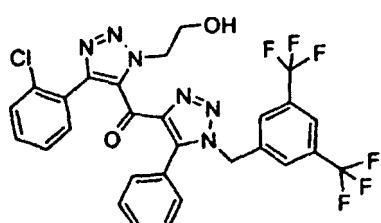
[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H[1,2,3]triazol-4-il]-metanona



Se disuelve [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[1-[2-(terc-butil-dimetil-silanoloxi)-etil]-5-(2-cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona (0,43 g; 0,58 mmoles) en THF (5 ml, 0,2 M), se añade fluoruro de t-butil-amonio (0,88 ml de una solución 1M en THF, 1,5 eq.), y se agita a T.A. Cuando se completa la reacción, se concentra y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice. EM(ES) 621,0 (M+1); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (s, 1H), 7,53–7,19 (m, 11H), 5,59 (s, 2H), 4,40–3,98 (s, 4H), 2,06 (s a, 1H).

## Ejemplo 153

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(2-hidroxi-etil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona



Usando un procedimiento similar al ejemplo 152, se puede preparar y aislar el compuesto del título. EM(ES) 621,0 (M+1); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86–7,09 (m, 12H), 5,44 (s, 2H), 4,80 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,16 (m, 2H), 2,56 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

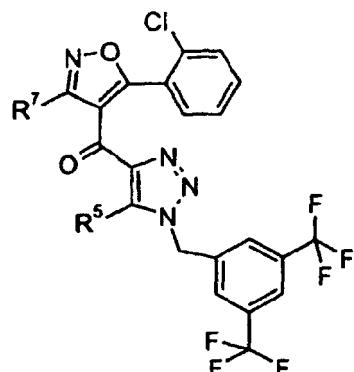
# ES 2 307 925 T3

## Ejemplo general H

Se añade peryodinano de Dess-Martin (1,5 eq.) a una solución del alcohol apropiado (1 eq.) en diclorometano (0,05M-0,5M). Se agita a 0°C durante 30 min, luego a T.A. durante 1-5 h. Se diluye con éter, se lava con NaOH 0,1N frío, agua y salmuera. Se seca, se filtra y se concentra la fase orgánica, y se purifica el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita para proporcionar el compuesto del título.

Alternativamente, bajo N<sub>2</sub>, se carga un matraz secado en un horno con cloruro de oxalilo (2M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 1,2 eq.) y se enfriá en hielo seco/acetona semi-fundido. Se añade DMSO (3 eq.) lentamente con una jeringa y se agita durante 10 15 min. Se añade el alcohol de interés (1 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (0,4M) lentamente con una jeringa y se agita durante 1 h. Se añade TEA (5 eq.) lentamente con una jeringa y se agita durante 2 h mientras se permite la espiración del baño. Se detiene con H<sub>2</sub>O, se extrae con éter, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título.

15 Usando uno de los procedimientos del ejemplo general H, se preparan y se aislan los siguientes compuestos.



Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
154	Morfolino	-CHO	EM(ES) 614,0 (M+1), MS (ES <sup>-</sup> ) 612,0 (M-1); <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 10,15 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,01 (m, 4H).
155	Morfolino	-CH <sub>2</sub> -CHO	EM(ES) 628,1 (M+1), MS (ES <sup>-</sup> ) 626,0 (M-1); <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,82 (t, 1H, J = 1,0 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 1,9; 7,8 Hz), 7,63 (s, 2H), 7,38 (dt, 1H, J = 1,3; 7,8 Hz), 7,31 (dt, 1H, J = 1,9; 7,8 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 1,0; 7,8 Hz), 5,43 (s, 2H), 4,10 (d, 2H, J = 1,0 Hz), 3,72 (m, 4H), 2,97 (m, 4H).
156	Dimetilamino	-CHO	EM(ES) 572,1 (M+H), 570,1 (M-H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 10,21 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,38-7,46 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 3,44 (s, 6H).
157	Tio-morfolin-1,1-dióxido	-CH <sub>2</sub> -CHO	EM(ES) 572,1 (M+H), 570,1 (M-H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,81 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 7,8; 1-1,5 Hz), 7,60 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz), 7,38 (dt, 1H, 7,8; 1,5 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz), 5,48 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,12 (m, 4H).

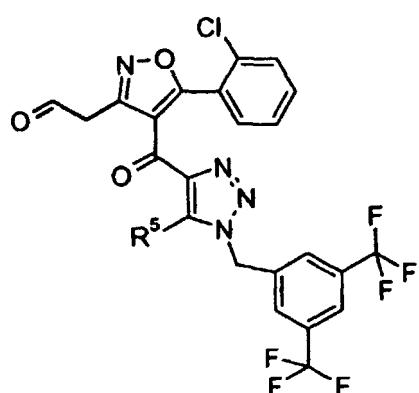
Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos	
5				
10	158	Metilo	-CHO	EM(ES) 543,0 (M+H), 541,0 (M-H); <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 10,21 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,38–7,46 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 2,58 (s, 3H).
15	159	Metilo	-CH <sub>2</sub> —CHO	EM(ES) 556,9 (M+1), MS (ES <sup>-</sup> ) 554,9 (M-1); <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,83 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 2,0; 7,8), 7,52 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).
20	160	Piridin-4-ilo	-CHO	EM(ES) 606,0 (M+1); <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 10,17 (s, 1H), 8,74 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 5,56 (s, 2H).
25	161	Fenilo	-CHO	EM(ES) 605,0 (M+1); <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 10,11 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62–7,10 (m, 11H), 5,48 (s, 2H).
30	162	Pirazin-2-ilo	-CHO	CCF R <sub>f</sub> 0,54 (EtOAc); <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 0,20 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,67 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,43 (m, 3H), 5,93 (s, 2H).
35				

## Ejemplo general I

40 Se disuelve el acetal de interés (1 eq.) en acetona/H<sub>2</sub>O (4:1) y se añade ácido *p*-toluenosulfónico (1 eq.). Se conecta un condensador de reflujo y se calienta la mezcla durante una noche a 60°C. Se neutraliza con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se extrae con EtOAc, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío.

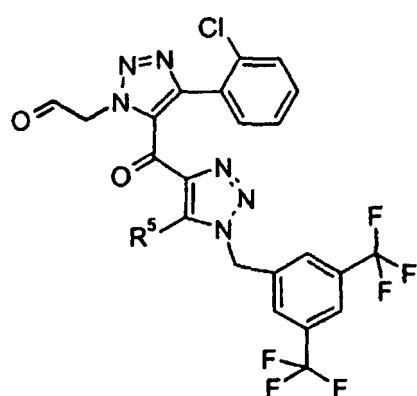
45 Alternativamente, en un recipiente a presión, se diluye el acetal de interés (1 eq.) con ácido acético/H<sub>2</sub>O ((2:1); 0,1M) y se calienta a 125°C durante 48 h. Se concentra la mezcla y se disuelve el residuo en EtOAc. Se lava con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, luego se seca la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío.

50 Usando uno de los procedimientos anteriores y los materiales iniciales apropiados, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.



Ej. n.º	R <sup>5</sup>	Datos físicos
5 163	Fenilo	EM(ES) 619,0 (M+1), <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,82 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,59–7,19 (m, 10H), 5,45 (s, 2H), 4,10 (d, J = 1, 3 Hz, 2H).
10 164	Pirazin-2-ilo	EM(ES) 621,1 (M+1), CCF (EtOAc/Hexano al 50% x 3), R <sub>f</sub> = 0,30.

Mediante los procedimientos del ejemplo general I, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

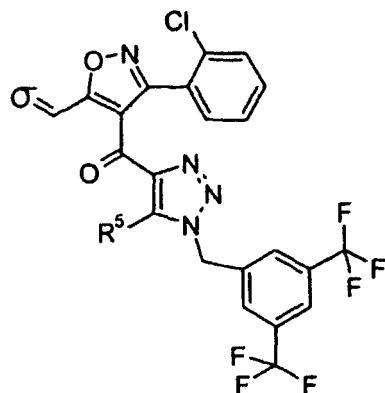


Ej. n.º	R <sup>5</sup>	Datos físicos
40 165	Fenilo	EM(ES) 619,0 (M+1), <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,70 (s, 1H), 7,87–7,07 (m, 12H), 5,49 (s, 2H), 5,43 (s, 2H).
45 166	Piridin-3-ilo	CCF R <sub>f</sub> = 0,04 (EtOAc al 75%/Hexano), <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,60 (s, 1H) indica aldehído.
50 167	Piridin-4-ilo	CCF R <sub>f</sub> = 0,07 (EtOAc al 75%/Hexano), <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,61 (s, 1H) indica aldehído.
55 168	Pirazin-2-ilo	CCF R <sub>f</sub> = 0,07 (EtOAc al 50%/Hexano), <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,75 (s, 1H) indica aldehído.

#### 60 Ejemplo general J

Se combina el alcohol protegido apropiado (1,0 eq) en diclorometano, se añade peryodinano de Dess-Martin (2,0 eq.) y se deja agitar la mezcla a T.A. Tras 1 h, se concentra al vacío y se diluye el residuo con éter y se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se seca la capa orgánica con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

Mediante el procedimiento del ejemplo general J, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.



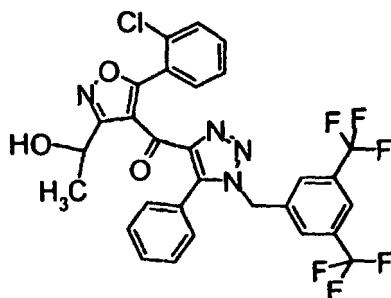
20

Ej. n.º	R <sup>5</sup>	Datos físicos
169	Morfolino	EM(ES) 614,1 M+1; CCF (éter al 50% en hexanos): R <sub>f</sub> = 0,1.
170	Fenilo	EM(ES) 605,0 M+1; CCF (EtOAc al 33% en hexanos): R <sub>f</sub> = 0,1.

30

## Ejemplo 171

35 [1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(1-hidroxi-etil)-isoxazol-4-il]-metanona



A una solución de 4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-carbaldehído (75 mg; 0,12 mmoles) en THF (0,6 ml) a -78°C bajo N<sub>2</sub>, se añade bromuro de metilmagnesio (120 µl; 3,0M en Et<sub>2</sub>O). Se deja calentar la reacción hasta 0°C y se agita durante 2 h, luego se detiene la reacción con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (1 ml). Se diluye la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml), se lava con H<sub>2</sub>O (1 ml) y salmuera (1 ml). Se pasa la capa orgánica a través de un cartucho secante VarianChemElute® y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de Hex/EtOAc de 10:1 a 2:1 para proporcionar el compuesto del título (4,3 mg; 6%). MS(ES) (M+1) = 620, 9.

60

65

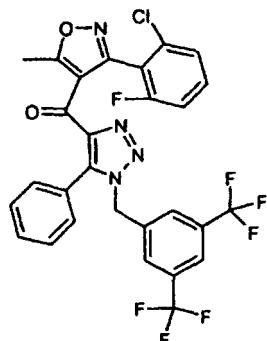
ES 2 307 925 T3

Ejemplo 172

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanona

5

10



15

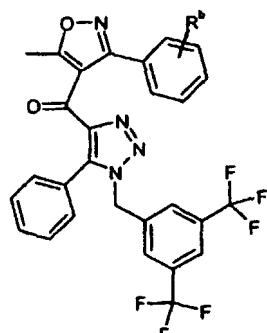
20

Se calienta una mezcla de cloruro de 3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonilo (187 mg; 0,681 mmoles) y 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-4-(tri-n-butilestannanol)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol (300 mg; 0,454 mmoles) en presencia de  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (32 mg) en 1,4-dioxano desgasificado (3,0 ml) a 80°C. Tras 18 h, se concentra al vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 50%) como una espuma de color amarillo claro. EM(ES) 609,0 ( $M^++1$ ); CCF  $R_f = 0,1$  (acetona al 6% en hexanos).

25

30 Mediante un procedimiento análogo al ejemplo 172, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

35



40

45

50

Ej. n.º	$R^b$	Datos físicos
173	2-Cloro	EM(ES) 591,0 $M^++1$ ; CCF $R_f = 0,1$ (acetona al 10% en hexanos).
174	2,6-Dicloro	EM(ES) 625,0 $M^++1$ ; CCF $R_f = 0,1$ (acetona al 6% en hexanos)

55

60

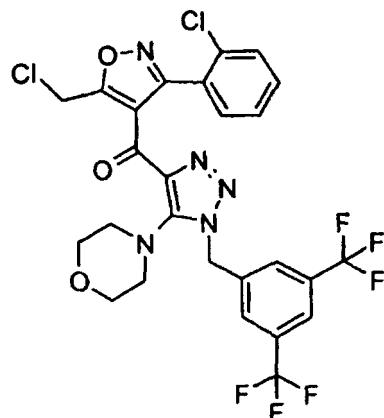
65

## Ejemplo 175

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-clorometil-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona

5

10



15

20

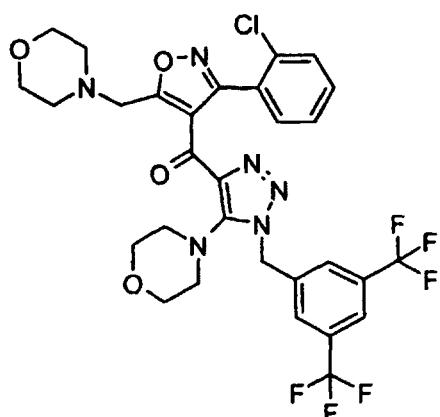
25 Se añade *N,N*-dimetilaminopiridina (119 mg; 0,974 mmoles), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (465 mg; 2,44 mmoles) y trietilamina en una solución enfriada con hielo de [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona (1,0 g; 1,62 mmoles) en diclorometano (5,0 ml) y THF (5,0 ml). Se calienta la mezcla a T.A. Tras 1 h, se concentra al vacío. Se diluye la mezcla con diclorometano (50 ml) y se lava con agua (3 x 4 ml). Se seca ( $MgSO_4$ ), se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 59%) como un aceite marrón. EM(ES) 634,1( $M^++1$ ); CCF  $R_f = 0,5$  (EtOAc al 50% en hexanos).

## Ejemplo 176

35

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-clorofenil)-5-morfolin-4-ilmetil-isoxazol-4-il]-metanona

40



45

50

55

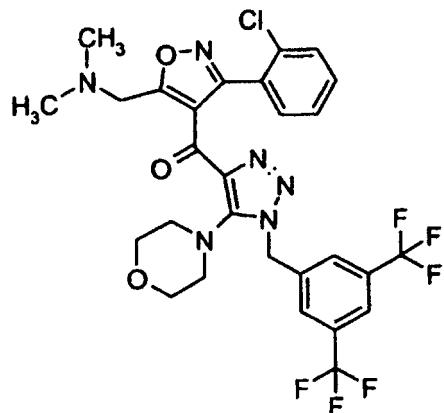
60 Se calienta una mezcla de [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-clorometil-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanona (100 mg; 0,158 mmoles), trietilamina (80 mg; 0,790 ml) y morfolina (0,79 ml) a 50°C durante 18 h. Se enfriá hasta la T.A., se diluye la mezcla con diclorometano (50 ml) y se lava con agua (4 x 40 ml). Se seca la capa orgánica con  $MgSO_4$  anhidro, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 93%) como un aceite marrón. EM(ES) 685,2 ( $M^++1$ ); CCF  $R_f = 0,1$  (EtOAc al 75% en hexanos).

65

## Ejemplo 177

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-clorofenil)-5-dimetilaminometil-isoxazol-4-il]-metanona

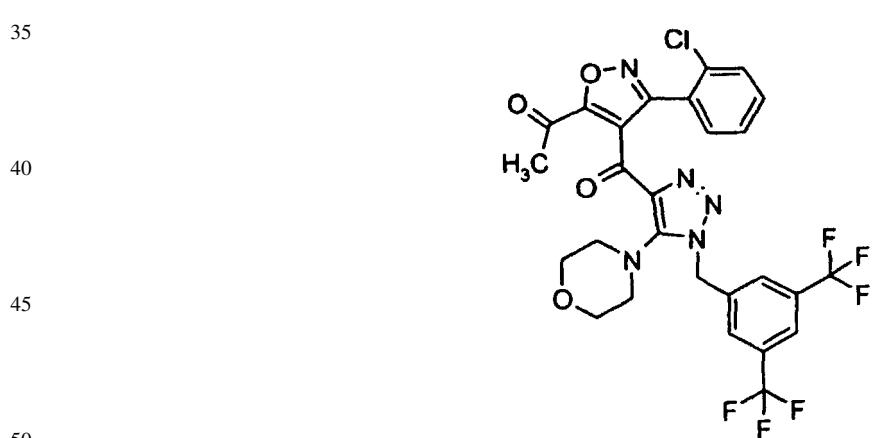
5



25 Usando un procedimiento similar al ejemplo 176, se puede preparar y aislar el compuesto del título. EM(ES) 643,2 (M<sup>+</sup>+ 1); CCF R<sub>f</sub> = 0,1 (EtOAc al 75% en hexanos).

## Ejemplo 178

30 1-[4-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-3-(2-cloro-fenil)-isoxazol-5-il]-etanona



55 Se añade peryodinano de Dess-Martin (27,0 mg; 0,064 mmoles) a una solución de [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-fenil)-5-(1-hidroxi-etil)-isoxazol-4-il]-metanona (20,0 mg; 0,032 mmoles). Se agita a T.A. durante 1 h, luego se concentra al vacío y se diluye el residuo en éter y se lava con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Se seca la capa orgánica con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 99%) como un aceite marrón. EM(ES) 628,1(M<sup>+</sup>+1); CCF R<sub>f</sub> = 0,1 (EtOAc al 50% en hexanos).

60

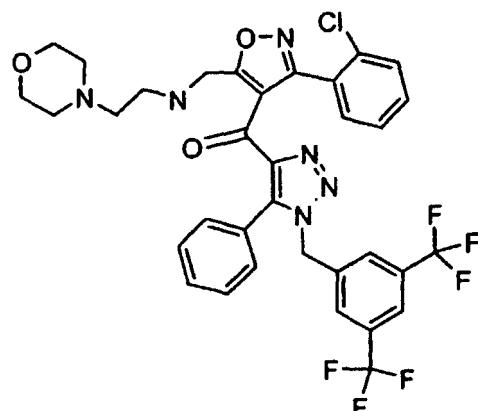
65

## Ejemplo 179

*[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-{3-(2-clorofenil)-5-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-isoxazol-4-il}-metanona*

5

10



15

20

25 Se añade 4-(2-aminoethyl)-morfolina (129 mg; 0,992 mmoles) a una solución de 4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-3-(2-clorofenil)-isoxazol-5-carbaldehído (150 mg; 0,248 mmoles) en 1,2-dicloroetano (2,5 ml). Luego se añade NaBH (OAc)<sub>3</sub> (157 mg; 0,744 mmoles) y se deja agitar la mezcla a T.A. Tras 3 h, se detiene la reacción con agua y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Se seca la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 61%) como un aceite marrón. EM(ES) 720,1 (M<sup>+</sup>+I); CCF R<sub>f</sub> = 0,1 (EtOAc).

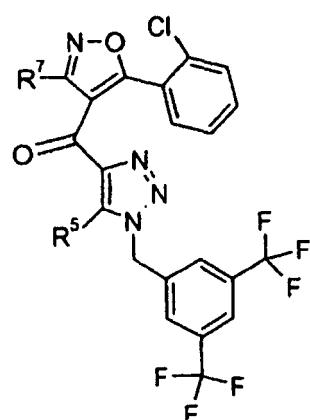
30 Mediante un procedimiento análogo al ejemplo 179, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

35

40

45

50



55

60

65

## ES 2 307 925 T3

Ej. n.º	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
5	180	Fenilo	Isopropil– amin– metilo EM(ES) 648,0 (M+1), <sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,74 (s, 1H), 7,63–7,10 (m, 11H), 5,36 (s, 2 H), 3,98 (s, 2H), 2, 73 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 6H).
10	181	Fenilo	Morfolin– metilo EM(ES) 676,0 (M+1), <sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,84 (s, 1H), 7,72–7,22 (m, 11H), 5,53 (s, 2 H), 3,88 (s, 2H), 3,48 (m, 4H), 2,43 (m, 4H).
15	182	Fenilo	Dimetil– amin– metilo EM(ES) 634,1 (M+1), <sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,73 (s, 1H), 7,63–7,05 (m, 11H), 5,44 (s, 2 H), 3,69 (s, 2H), 2, 06 (s, 6H).
20	183	Fenilo	Dietil– amin– metilo EM(ES) 662,1 (M+1), <sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,84 (s, 1H), 7,72–7,22 (m, 11H), 5,54 (s, 2 H), 3, 88 (s, 2H), 2,40 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 0,78 (t, J = 7,2 Hz 6H).
25	184	Fenilo	Pirrolidin– 1-il–metilo EM(ES) 660,1 (M+1), <sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,73 (s, 1H), 7,62–7,11 (m, 11H), 5,45 (s, 2 H), 3,88 (s, 2H), 2, 36 (s a, 4H), 1,53 (s a, 4H).
30	185	Fenilo	2–(Dietil– amin)–etilo EM(ES) 676,2 (M+1), <sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,79 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,74–6,96 (m, 9H), 5,43 (s, 2 H), 3,93 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,23 (dc, J = 7,2; 2,0 Hz, 4H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 6H).
35	186	Fenilo	–2– (Isopropil– amin)–etilo EM(ES) 662,2 (M+1), <sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,84 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 7,5; 2,0 Hz, 1H), 7,60– 7,14 (m, 10H), 5,45 (s, 2 H), 3,17 (appt, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
40	187	Fenilo	2– (Morfolin)– etilo EM(ES) 690,2 (M+1), <sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,84 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,6; 1,7 Hz, 1H), 7,60– 7,16 (m, 10H), 5,44 (s, 2 H), 3,62 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,13 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,50 (ap t, J = 4,5 Hz, 4H).
45			
50			
55			
60			

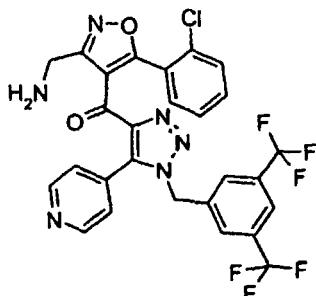
## ES 2 307 925 T3

Ej. n.º	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
188	Fenilo	2– (Dimetil– amin)– etilo	EM(ES) 648,1 (M+1), <sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,80 (s, 1H), 7,45–6,85 (m, 11H), 5,39 (s, 2 H), 4,01 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,14 (s, 6H).
189	Fenilo	2– (Pirrolidin –1-il)– etilo	EM(ES) 674,1 (M+1), <sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,70 (s, 1H), 7,40–6,85 (m, 11H), 5,34 (s, 2H), 3,82 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,30 (m, 4H), 1,85 (m, 4H).
190	Fenilo	Metilamin –metilo	MS/ES(M+1): 620,0; R <sub>f</sub> = 0,38 (CHCl <sub>3</sub> /MeOH (10:1))
191	Fenilo	Etilamin– metilo	MS/ES(M+1): 634,1; R <sub>f</sub> = 0,39 (CHCl <sub>3</sub> /MeOH (10:1))
192	Metilo	Pirrolidin– 1–il– metilo	CL/EM(ES) 598,0 (M+H). <sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 7,89 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 1,58 (m, 4H).
193	Metilo	Morfolin– metilo	CL/EM(ES) 614,0 (M+H). <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 7,89 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,38 (s, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,36 (m, 4H).
194	Morfolino	Morfolin– 1–il– metilo	EM(ES+) 685,1 (M+1), MS (ES–) 683,1 (M–1). <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,87 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,38 (m, 4H).
195	Morfolino	Pirrolidin– 1–il– metilo	EM(ES+) 669,1 (M+1), MS (ES–) 667,1 (M–1). <sup>1</sup> H–RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 1,65 (m, 4H).

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos	
5	196	Morfolino	Dimetil– amin– metilo	EM(ES+) 643,0 (M+1), MS (ES–) 641,1 (M–1). <sup>1</sup> H– RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,72 (m, 6H), 2,98 (m, 4H), 2,06 (s, 6H).
10	197	Piridin–3– ilo	Morfolin– metilo	Masa exacta 676,5; EM(ESI) m/z 677,5 (M+1); <sup>1</sup> H– RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 2,41–2,43 (t, 4H, J = 4,62 Hz), 3,44–3,46 (t, 4H, J = 4,44 Hz), 3,86 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 7,26–7,44 (m, 6H), 7,58 (dt, 1H), 7,68–7,70 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,77–8,78 (dd, 1H).
15	198	Piridin–4– ilo	Morfolin– metilo	<sup>1</sup> H–RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 2,41 (s a, 4H), 3,49 (s a, 4H), 3,91 (s a, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,17 (d, J = 5,12 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,34–7,41 (m, 4H), 7,69 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,77 (m, 2H); MS (ESI) 677,3 M+1).

## Ejemplo 199

35 [3-Aminometil-5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-  
metanona



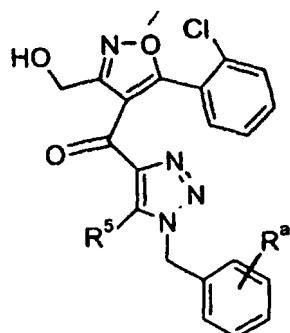
40 Se combina [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona (0,30 g, 0,49 mmoles), azida de difenilfosforilo (0,13 ml; 0,59 mmoles), 1,8-diazabiciclo [5,4,0]undec-7-eno (0,09 ml, 0,59 mmoles) en THF (2 ml), y se agita a T.A. durante toda la noche. Se filtra el sólido y se concentra el filtrado. Se disuelve el producto crudo en THF (2 ml), y se añade trifenilfosfina (0,16 g; 0,59 mmoles) y varias gotas de agua. Se agita la mezcla durante una noche. Se purifica la amina resultante pasando consecutivamente a través de una columna corta de gel de sílice (gradiente de elución con EtOAc, MeOH al 2% en EtOAc; MeOH al 5%/NH<sub>4</sub>OH al 2% (ac.) en EtOAc), una columna de SCX (elución con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) y luego con NH<sub>3</sub> 3,5M en MeOH) y de nuevo se pasa por una columna corta de gel de sílice (gradiente de elución con EtOAc, MeOH al 5%/NH<sub>4</sub>OH al 2% en EtOAc) para proporcionar un aceite amarillo (0,14 g, 47%). <sup>1</sup>H–RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,07 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,18–7,25 (m, 3H), 7,30–7,40 (m, 3H), 7,44 (t, J = 7,42 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,62 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,81 (m, 2H); EM(ESI) m/z 607,1 (M+1).

## Ejemplo general K

65 A una solución del alquino apropiado (1 eq.) en tolueno (0,25M), se añade la azida de interés (2 eq.). Se calienta esta reacción a 120°C durante 18 h en un tubo cerrado herméticamente. Se concentra la solución y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

ES 2 307 925 T3

Mediante el procedimiento del ejemplo general K, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.



Ej. n.º	R <sup>a</sup>	R <sup>5</sup>	Datos físicos
200	3,5– Dicloro	Isopropilo	$R_f = 0,12$ (Hex/EtOAc (2:1)). EM(ES) 505,0 (M+1)
201	3,5– Dimetilo	Isopropilo	$R_f = 0,19$ (Hex/EtOAc (2:1)). EM(ES) 465,1 (M+1)
202	3,5– Dicloro	Metilo	$R_f = 0,11$ (Hex/EtOAc (2:1)). EM(ES) 477,0 (M+1)
203	3,5– Dimetilo	Metilo	$R_f = 0,14$ (Hex/EtOAc (2:1)). EM(ES) 437,1 (M+1)
204	3–Fluoro– 5– trifluoromet ilo	Metilo	$R_f = 0,11$ (Hex/EtOAc (2:1)). EM(ES) 495,0 (M+1)
205	3,5–Bis– trifluorom etilo	Isopropilo	$R_f = 0,53$ (Hex/EtOAc (2:1)). EM(ES) 573,0 (M+1)
206	3–Fluoro– 5– trifluorom etilo	Isopropilo	$R_f = 0,11$ (Hex/EtOAc (2:1)). EM(ES) 523,0 (M+1)
207	2–Fluoro– 5– trifluorom etilo	Isopropilo	$R_f = 0,18$ (Hex/EtOAc (2:1)). EM(ES) 523,0 (M+1)
208	4–Fluoro– 3– trifluorom etilo	Isopropilo	$R_f = 0,08$ (Hex/EtOAc (2:1)). EM(ES) 523,0 (M+1)
209	3,5– Dimetilo	Metilo	$R_f = 0,14$ (Hex/EtOAc (2:1)). EM(ES) 437,1 (M+1)

## Ejemplo 210

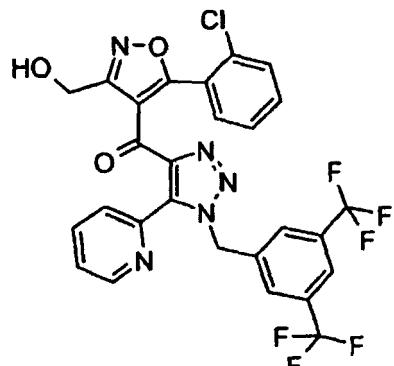
[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-clorofenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona

5

10

15

20



Se disuelve 1-[5-(2-cloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-4-il]-3-piridin-2-il-propinona (0,27 g, 0,64 mmoles) en tolueno (10,0 ml), se añade 1-azidometil-3,5-bis-trifluorometil-benceno (0,26 g; 0,95 mmoles) y se calienta hasta 100°C. Tras 18 h, se concentra la mezcla de reacción y se purifica el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita usando un gradiente lineal del 15% al 40% de EtOAc en hexanos para proporcionar [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-2-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-ciclohexiloximetil-isoxazol-4-il]-metanona. Se disuelve este material en metanol (15,0 ml), se añade monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (0,09 g; 0,48 mmoles) y se agita a T.A. durante 3 h

30

Se diluye la mezcla de reacción con NaOH 1N y se extrae con EtOAc. Se lava la capa orgánica con agua y salmuera, luego se seca, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía por desorción súbita usando un gradiente lineal del 50% al 70% de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,11 g; 46%). MS (ES) 607,1 (M)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ 8,79 (d, 1H, *J* = 4,1 Hz), 7,88 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, *J* = 7,9; 1,6 Hz), 7,62 (s, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,39 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz), 7,30 (dt, 1H, *J* = 7,4; 1,8 Hz), 7,17 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 5,87 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,92 (s a, 1 H).

40

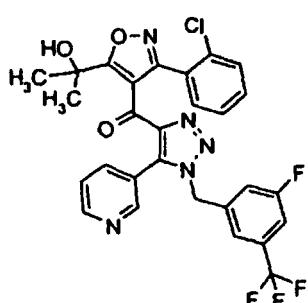
## Ejemplo 211

[3-(2-cloro-fenil)-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-isoxazol-4-il]-[1-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona

45

50

55



En un tubo de ensayo con tapa de rosca de 10 ml, se disuelve 1-[3-(2-cloro-fenil)-5-(1-metil-1-trimetilsilanoloxietil)-isoxazol-4-il]-3-piridin-3-il-propinona (60 mg; 0,137 mmoles) en tolueno (1 ml) y se añade 1-azidometil-3-fluoro-5-trifluorometil-benzene (60 mg; 0,273 mmoles; 1,2 eq.). Se cierra el tubo de ensayo y se calienta hasta 120°C en un calentador de bloque. Tras 24 h, se enfriá hasta la T.A. y se añade TBAF (0,25 ml de una solución 1M en THF; 0,25 mmoles; 1,8 eq.). Tras 1 h, se concentra la mezcla y se purifica el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, hexanos/EtOAc gradiente de 3:1 a 1:2) para proporcionar 26 mg (33%) del compuesto del título como un sólido. p.f.:180°C; CCF: R<sub>f</sub>= 0,38 (hexanos/EtOAc (1:2)); EM(ES) 586,1(M+1), 568,1 [(M-OH)<sup>+</sup>]

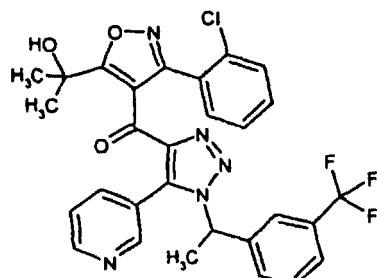
## Ejemplo 212

[3-(2-cloro-fenil)-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-isoxazol-4-il]-{5-piridin-3-il-1-[1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-metanona

5

10

15



Mediante un procedimiento similar al ejemplo 211, usando los materiales iniciales apropiados, se puede preparar y aislar el compuesto del título. CCF:  $R_f = 0,27$  (hexanos/EtOAc (1:2)); EM(ES) 582,1 ( $M+1$ ), 564,1 [ $(M-OH)^+$ ].

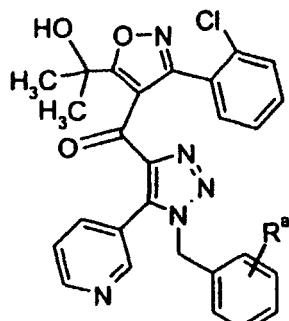
20

Usando un procedimiento análogo al ejemplo 211, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

25

30

35



40

45

50

55

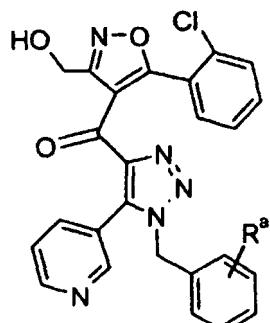
60

65

Ej. n. <sup>o</sup>	$R^a$	Datos físicos
213	3,5-Dicloro	p.f.: 187°C; CCF: $R_f = 0,35$ (hexanos/EtOAc (1:2)); EM(ES) 568,1 ( $M+1$ ), 550,0 [ $(M-OH)^+$ ]
214	3,5-Dimetilo	CCF: $R_f = 0,52$ (hexanos/EtOAc (1:2)); EM(ES) 528,2 ( $M+1$ ), 510,2 [ $(M-OH)^+$ ]
215	2-Metoxi-5-trifluoro-metoxilo	CCF: $R_f = 0,23$ (hexanos/EtOAc (1:2)); EM(ES) 614,1 ( $M+1$ ), [ $(M-OH)^+$ ]
216	3-Trifluoro-metilo	p.f.: 161°C; CCF: $R_f = 0,24$ (hexanos/EtOAc (1:2)); EM(ES) ( $M+1$ ), 550,1 [ $(M-OH)^+$ ]
217	3,5-Difluoro	p.f.: 136°C; CCF: $R_f = 0,40$ (hexanos/EtOAc (1:2)); EM(ES) ( $M+1$ ), 518,1 [ $(M-OH)^+$ ]
218	3-Trifluoro-metoxilo	p.f.: 133°C; CCF: $R_f = 0,37$ (hexanos/EtOAc (1:2)); EM(ES) 584,1 $M+1$ , 566,1 [ $(M-OH)^+$ ]
219	2-Fluoro-5-trifluoro-metilo	CCF: $R_f = 0,44$ (hexanos/EtOAc (1:2)); EM(ES) 586,1 ( $M+1$ ), [ $(M-OH)^+$ ]

ES 2 307 925 T3

Mediante un procedimiento análogo al ejemplo 211, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

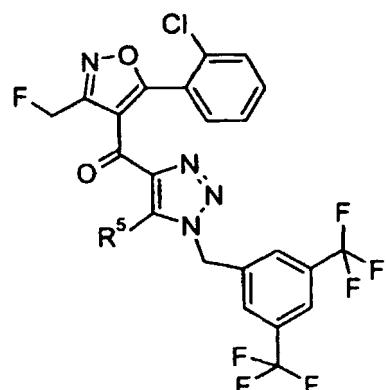


20	Ej. n. <sup>o</sup>	$R^a$	Datos físicos
220	3-Fluoro-5-trifluorometilo		EM(ES) 557,0 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,1$ (EtOAc al 50% en hexanos).
221	2-Fluoro-5-trifluorometilo		EM(ES) 557,0 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,1$ (EtOAc al 50% en hexanos).
30	222	4-Fluoro-3-trifluorometilo	EM(ES) 557,0 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,1$ (EtOAc al 50% en hexanos).
35	223	3-Trifluoro-metoxilo	EM(ES) 555,8 ( $M^++1$ ); CCF $R_f = 0,1$ (EtOAc al 50% en hexanos).
40	224	3,4-Difluoro	EM(ES) 508,1; 510,1 ( $M^++1$ ); CCF: $R_f = 0,11$ (EtOAc/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> al 50%)

Ejemplo general L

45 Se añade trifluoruro de (dietilamin)azufre (1 eq.) a una solución del alcohol de interés (1 eq.) en diclorometano (0,05M) a -78°C. Se agita a -78°C durante 10 min, se calienta hasta la T.A. durante de 30 min a 3 h. Se trata la mezcla de reacción con agua y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, luego se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía por desorción súbita usando un gradiente lineal del 50% al 70% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título.

50 Mediante el procedimiento del ejemplo general L, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.



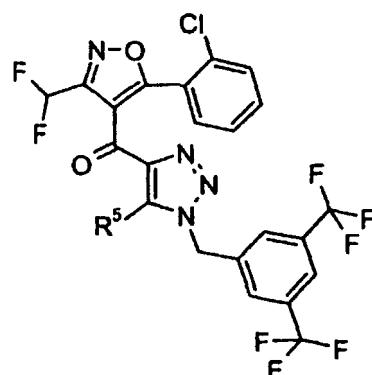
Ej. n.º	R <sup>5</sup>	Datos físicos
225	4-Isopropil-piperazin-1-ilo	EM(ES) 659,2 (M+H); <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 7,87 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H, J = 7,8; 1,4 Hz), 7,65 (s, 2H), 7,30–7,40 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H, J = 7,8; 1,0 Hz), 5,71 (d, 2H, J = 46,5 Hz), 5,45 (s, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,73 (s, 1H, J = 6,5 Hz), 2,54 (m, 4H), 1,03 (d, 6H, J = 6,5 Hz).
226	Piridin-3-ilo	EM(ES) 610,1 (M+H).
227	Piridin-4-ilo	(ES) 610,1 (M+H).

20

## Ejemplo general M

25 Se añade trifluoruro de [bis(2-methoxietil)amino]azufre (2,5 eq.) a una solución del carbaldehído apropiado (1 eq.) en diclorometano (0,1M) y se agita a T.A. durante 4 h. Se diluye con agua y se extrae con EtOAc (x 2). Se combinan los extractos de EtOAc y se lavan con salmuera, luego se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía por desorción súbita usando un gradiente lineal del 60% al 90% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título.

30 Mediante el procedimiento del ejemplo general M, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.



35

40

45

50

55

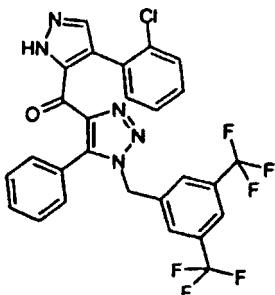
60

65

Ej. n.º	R <sup>5</sup>	Datos físicos
228	Piridin-4-ilo	EM(ES+) 628,1 (M+H); <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 8,80 (s a, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 7,5; 2,0 Hz), 7,44 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,27 (dd, 1H, J = 7,8; 1,5 Hz), 7,19 (m, 2H), 7,08 (t, 1H, J = 53,3 Hz), 5,49 (s, 2H).
229	Piridin-3-ilo	MS (ES) 628,0 (M+H) +; <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 8,78 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 8,50 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 6,9; 2,4 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 6,9; 2,4 Hz), 7,60 (dt, 1H, J = 8,4; 2,4 Hz), 7,39–7,47 (m, 3H), 7,35 (s, 2H), 7,29 (dd, 1H, J = 7,5; 2,4 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 53,3 Hz), 5,51 (s, 2H).

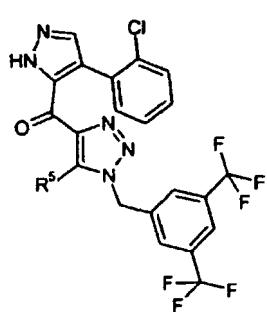
## Ejemplo 230

[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanona



Se disuelve 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona (48 mg; 0,090 mmoles) en THF/éter (1,0 ml de mezcla al 50/50) y se añade diazometano de trimetilsililo (50,0 µl de una solución 2,0 molar en hexanos; 0,099 mmoles). Se agita la mezcla a T.A. en un tubo cerrado herméticamente. Tras 48 h, se concentra y se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de hexanos/EtOAc) para proporcionar 25,0 mg de un líquido incoloro claro. Masa exacta 575,1: EM(ASPCI): *m/z* = 576,0 (M+1), 574,0 (M-1); <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub> dopado con piridina) δ 8,97 (s, 0,5H), 7,69 (s, 1H), 7,40–7,00 (m, 12,5H), 5,46 (s, 2H).

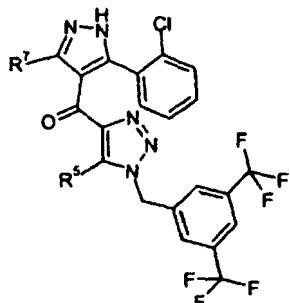
Mediante un procedimiento similar al ejemplo 230, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.



ES 2 307 925 T3

Ej. n.º	R <sup>5</sup>	Datos físicos
231	Piridin-3-ilo	Masa exacta 576,09; EM(ESI) <i>m/z</i> 575,2 (M-1). <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 5,62 (s, 2H), 7,21–7,27 (m, 2H), 7,30–7,33 (m, 1H), 7,36–7,41 (m, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,52–7,54 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,5 (d, 1H, <i>J</i> = 1,36 Hz), 8,72 (dd, 1H, <i>J</i> = 4,80; 1,67 Hz).
232	Piridin-4-ilo	EM(ES) 577,1; 579,1 (M <sup>+</sup> +1). R <sub>f</sub> = 0,13 (EtOAc/Hex al 66,6%).
233	Metilo	EM(ES) 514,1 (M+H) <sup>+</sup> , 512,1 (M-H) <sup>-</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 13,35 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (s a, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,30–7,33 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 2,58 (s, 3H).

Mediante un procedimiento similar al ejemplo 230, se pueden preparar los siguientes compuestos.



Ej. n.º	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
234	Piridin-3-ilo	hidrógeno	Masa exacta 575,1: EM (ASPCI): <i>m/z</i> = 576,1 (M+1), 574,1 (M-1); <sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,54 (s, 1H), 8,89 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,68 (dd, <i>J</i> = 4,8; 1,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 8,3; 3,0Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,27–7,20 (m, 2H), 6,02 (s, 2H).
235	Fenilo	Etoxi-carbonilo	Masa exacta 648,1: EM (ASPCI): <i>m/z</i> = 648,1 (M+1), 646,0 (M-1); <sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,82 (s, 1H), 7,55–7,38 (m, 5H), 7,35–7,15 (m, 6H), 5,58 (s, 2H), 4,25 (q, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 1,13 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H).
236	Piridin-4-ilo	Hidrógeno	EM(ES) 577,1; 579,1 (M <sup>+</sup> +1). R <sub>f</sub> = 0,23 (EtOAc/Hex al 66,6%)

ES 2 307 925 T3

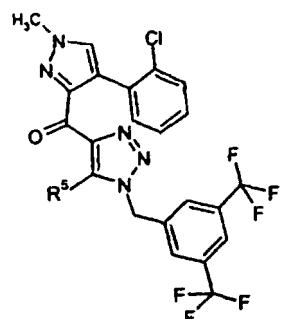
Ej. n.º	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
5 10	237 Metilo	hidrógeno	EM (ES) 514,1 (M+H) <sup>+</sup> ; 512,1 (M-H) <sup>-</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 11,86 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,44–7,48 (m, 2H), 7,32–7,40 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

15 Ejemplo general N

Se disuelve el pirazol de interés en THF (10 ml) y se enfriá en un baño con hielo bajo N<sub>2</sub>. Se añade BuLi (1,6M en hexanos; 0,50 ml) y se agita durante 1 h, luego se añade yodometano y se deja agitar la mezcla durante una noche mientras se calienta hasta la T.A. Se detiene la reacción con agua y se extrae con EtOAc. Se secan los extractos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de Hex/EtOAc).

Mediante el procedimiento del ejemplo general N, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.

25



40

Ej. n.º	R <sup>5</sup>	Datos físicos
45	238 Piridin-4-ilo	EM(ES) 591,1; 593,1 (M <sup>+</sup> +1). R <sub>f</sub> = 0,06 (EtOAc al 66,6% /Hex)
50	239 Piridin-3-ilo	EM(ES) 591,1; 593,2 (M <sup>+</sup> +1). R <sub>f</sub> = 0,06 (EtOAc al 66,6%/Hex)

55

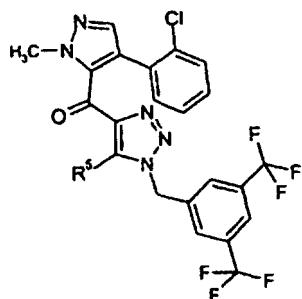
60

65

## ES 2 307 925 T3

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	Datos físicos
240	Metilo	CL/EM(ES) 528,0 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 7,88 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,33–7,40 (m, 2H), 7,21–7,25 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).
241	Dimetil-amino	EM(ES) 556,9 (M+1) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,33–7,36 (m, 2H), 7,16–7,24 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,71 (s, 6H).
242	Morfolino	MS(ES) 599,1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 7,87 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,33–7,36 (m, 2H), 7,18–7,25 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 2,99 (m, 4H).
243	Tio-morfolin-1,1-dióxido	MS(ES) 647,0 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 7,91 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,57 m, 4H), 3,17 (m, 4H).

Mediante el procedimiento del ejemplo general N, se pueden preparar los siguientes compuestos.



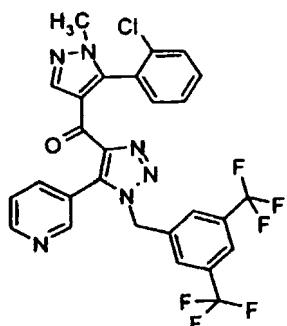
Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	Datos físicos
244	Metilo	MS(ES) 528,0, (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 7,90 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,35 (dd, 1H, J = 7,6; 1,5 Hz), 7,15 (dt, 1H, J = 6,9; 2,0 Hz), 7,00–7,09 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	Datos físicos
245	Dimetil-amino	EM(ES) 556,9 (M) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 7,87 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7, 55 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H, J = 7,2; 1,5 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 7,2; 1,5 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 7,9; 1,5 Hz), 6,95 (dt, 1H, J = 7,9; 1,5 Hz), 5, 37 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,78 (s, 6H).
246	Morfolino	MS(ES) 599,1 (M+H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 7,89 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H, J = 7,8; 1,8Hz), 7,10 (dt, 1H, J = 7,4; 1,4 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 7,8; 1,4 Hz), 6,96 (dt, 1H, J = 7,4; 1,4 Hz), 5,39 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,76 m, 4H), 3,04 (m, 4H).
247	Tio-morfolin-1,1–dióxido	EM(ES) 647,0 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ): δ 7,91 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 3,17 (m, 4H).

35

## Ejemplo 248

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-metanona



45

50

55

Usando el procedimiento del ejemplo general N, se puede preparar y aislar el compuesto del título. EM(ES) 591,1; 593,1(M<sup>+</sup>+1). R<sub>f</sub> = 0,30 (EtOAc al 66,6%/Hex).

60

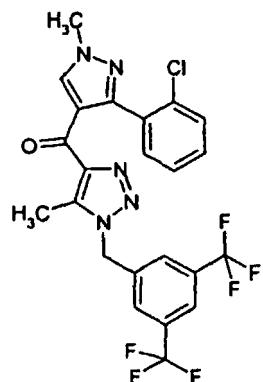
65

# ES 2 307 925 T3

5 Ejemplo 249

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-metil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-metanona

10



15

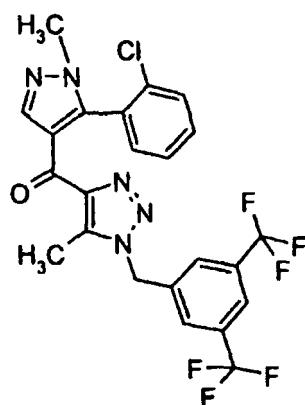
20

Usando el procedimiento del ejemplo general N, se puede preparar y aislar el compuesto del título. EM(ES) 528,1 ( $M^+ + H$ )<sup>+</sup>, 526,1 ( $M - H$ )<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ 8,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

25 Ejemplo 250

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-metil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-metanona

30



35

40

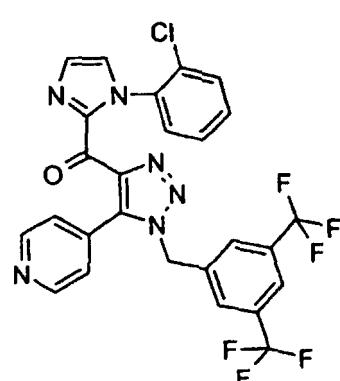
45

Usando el procedimiento del ejemplo general N, se puede preparar y aislar el compuesto del título. EM(ES) 528,1 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 526,1 ( $M - H$ )<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ 8,91 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,53 (dd, 1H, *J* = 8,3; 1,5 Hz), 7,32-7,55 (m, 3H), 5,62 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

50 Ejemplo 251

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-[1-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-metanona

55



60

65

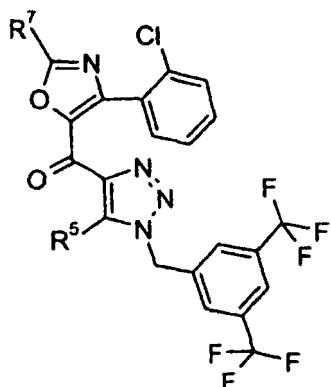
# ES 2 307 925 T3

Se añade BuLi (0,80 ml; 1,28 mmoles) a una solución a -78°C de 1-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol (200 mg; 1,12 mmoles) en THF (3 ml). Se agita a -78°C durante 20 min, luego se añade una solución de metoxi-metil-amida de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (261 mg; 0,57 mmoles) en THF (2 ml) con una cánula. Se agita la solución resultante a -78°C durante 10 min, luego se deja calentar hasta la T.A. y se agita durante 2 h. Se añade HCl 1N (1,3 ml) y se agita durante 30 min. Se diluye la reacción con EtOAc (50 ml) y se lava con agua (20 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml) y salmuera (20 ml). Se seca, se filtra y se concentra la solución orgánica, y se purifica el material crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos del 20% al 80%) para proporcionar un sólido marrón. La trituración con éter frío proporciona el compuesto del título como un polvo blanco fino. EM(ES) 577,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ 8,68 (dd, 1H, J = 1,4; 4,8 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 5,60 (s, 2H).

## Ejemplo general O

Se añaden virutas de Mg (1,2 eq.) y un pequeño cristal de yodo a una solución de 5-bromo-oxazol (1 eq.) en un THF recién destilado (0,2M). Se agita la mezcla a reflujo durante 1,5 h, luego se enfriá hasta la T.A. Se añade con una cánula una solución de la metoxi-metil-amida apropiada (0,8 eq.) en THF (0,2M). Se agita la solución a reflujo durante 30 min, luego se enfriá hasta la T.A. y se agita durante 1 h. Se diluye la solución con agua, se neutraliza con HCl 1N y se extrae con EtOAc. Se combinan las capas orgánicas y se lavan con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, luego se secan, se filtran y se concentran. Se purifica el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita.

Mediante el procedimiento del ejemplo general O, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.



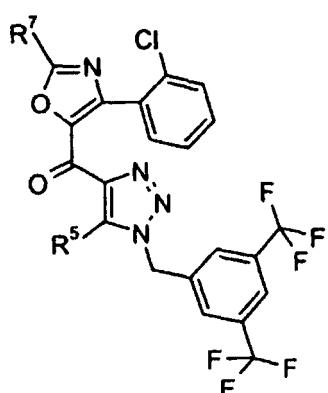
			Datos físicos	
	Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	
45	252	Piridin-3-ilo	Metilo	EM(ES <sup>+</sup> ) 592,0 (M+1), MS (ES <sup>-</sup> ) 590,1 (M-1). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,73 (dd, 1H, J = 1,5; 4,9 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,58 (dt, 1H, J = 1,7; 7,8 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 2,0; 6,8 Hz), 7,41 (s, 2H), 7,37 (dd, 1H, J = 5,0; 7,9 Hz), 7,31 (dt, 1H, J = 2,4; 6,8 Hz), 7,26 (m, 2H), 5,52, (s, 2H), 2,63 (s, 3H).
55	253	Piridin-3-ilo	Isopropilo	EM(ES <sup>+</sup> ) 620,1 (M+1), MS (ES <sup>-</sup> ) 618,2 (M-1). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,73 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,37 (dd, 1H, J = 4,9; 7,8 Hz), 7,32 (dt, 1H, J = 2,0; 7,3 Hz), 7,24 (m, 2H), 3,23 (septeto, 1H, J = 6,8 Hz), 1,44 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ej. n.º	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
254	Piridin-3-ilo	Ciclo-propilo	EM(ES <sup>+</sup> ) 618,1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,73 (dd, 1H, J = 4,9; 1,5 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,60 (dt, 1H, J = 1,7; 7,8 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 7,8; 2,0 Hz), 7,41 (s, 2H), 7,37 (dd, 1H, J = 7,9; 5,0 Hz), 7,22–7,33 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,18–1,32 (m, 4H).
255	Piridin-4-ilo	Ciclo-propilo	EM(ES <sup>+</sup> ) 618,1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,71 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H, J = 7,8; 1,9 Hz), 7,43 (s, 2H), 7,18–7,30 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,17–1,31 (m, 4H).

## Ejemplo general P

Se añade MnO<sub>2</sub> (5-10 eq.) a una solución del alcohol apropiado (1 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o tolueno (~0,1M) y se agita la mezcla a T.A. (Si es necesario, se puede calentar la reacción). Cuando se completa la reacción, se filtra la mezcla a través de Celite® y se concentra el filtrado. Se purifica el material crudo mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice.

Usando el procedimiento del ejemplo general P, se pueden preparar y aislar los siguientes compuestos.



55

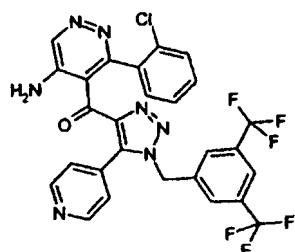
60

65

Ej. n. <sup>o</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Datos físicos
5	256	Piridin-4-ilo	Metilo <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,73 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H, J = 1,9; 7,8 Hz), 7,44 (s, 2H), 7,37 (dd, 1H, J = 5,0; 7,9 Hz), 7,30 (dt, 1H, J = 2,0; 6,9 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 1,5; 7,4 Hz), 7,23 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 2,62 (s, 3H).
10	257	Cloro	Iso-propilo EM(ES <sup>+</sup> ) 577,0 (M+1) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,54 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,27 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 3,28 (septet, 1H, J = 6,8 Hz), 1,47 (d, 6H, J = 6, 8 Hz).
15	258	Cloro	Ciclo-propilo EM(ES <sup>+</sup> ) 575,1 (M+H). <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,24–7,31 (m, 3H), 5,61 (s, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).
20	259	Cloro	Metilo EM(ES <sup>+</sup> ) 549,0 (M+1) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,92 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,52 (dd, 1H, J = 1,9; 5,8 Hz), 7,28 (m, 3H), 5,62 (s, 2H), 2,68 (s, 3H).
25			
30			
35			

## Ejemplo 260

40 [5-Amino-3-(2-cloro-fenil)-pyridazin-4-il]-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona



55

A 3-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-4-(2-cloro-fenil)-isoxazol[3,4-d]piridazina (100 mg; 0,166 mmoles), se añaden 8,0 ml de acetonitrilo y 170 μl de agua, seguida por hexacarbonilo de molibdeno (22 mg; 0,083 mmoles). Se calienta la mezcla hasta 80°C durante 4 h, luego se enfriá hasta la T.A. Se vierte la mezcla a través de un tapón de Celite® (1 cm) y gel de sílice (2 cm). Se concentra y se purifica el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de hexanos/EtOAc) para proporcionar 42 mg de un sólido amarillo. Masa exacta 603,1: EM (ASPCI): *m/z* = 603,9(M+1), *m/z* = 601,9 (M-1); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ,65-8,80 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,15-7,00 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,87 (t a, J = 7,4 Hz, 1H), 6,12 (s a, 2H), 5,21 (ab c, J = 22,5; 7,5 Hz, 2H).

65

ES 2 307 925 T3

Ejemplo 261

[5-Amino-3-(2-cloro-fenil)-pyridazin-4-il]-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona

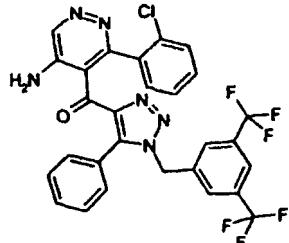
5

10

15

20

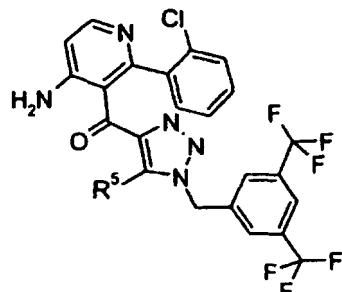
Se puede preparar y aislar el compuesto del título mediante el procedimiento del ejemplo 260, usando los materiales iniciales apropiados. Masa exacta 602,9: EM (ASPCI):  $m/z = 602,9$  ( $M+1$ ),  $m/z = 601,0$  ( $M-1$ );  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,68 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,43 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,19-7,40 (m, 3H), 7,09 (s, 2H), 6,88-6,97 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,11 (s a, ~1H), 5,02-5,19 (m, 2H).



25

30

35



40

Ej. n.º	$R^5$	Datos físicos
262	Piridin-4-ilo	Masa exacta 602,9; EM (ASPCI): $m/z = 602,9$ ( $M+1$ ), $m/z = 600,1$ ( $M-1$ ), $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,71 (s a, 2H), 8,22 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,2$ ; 0,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,04 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,91-7,00 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 5,67 (s, 2H), 5,24 (ab c, $J = 21,6$ ; 10,5 Hz, 2H).
263	Fenilo	Masa exacta 601,1: EM (ASPCI): $m/z = 601,9$ ( $M+1$ ); $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8,22 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51-7,34 (m, 4H), 7,27 (s, 2H), 7,10-6,90 (m, 4H), 6,76 (dt, $J = 0,5$ ; 7,5 Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,23 (app d, $J = 7,8$ Hz, 2H).

45

50

55

60

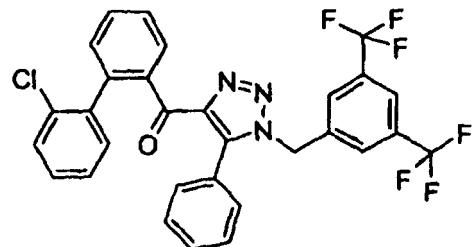
65

# ES 2 307 925 T3

## Ejemplo 264

*[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]- (2'-cloro-bifenil-2-il)-metanona*

5



10

15

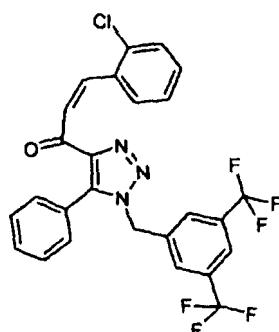
Se disuelve 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona (100 mg; 0,188 mmoles) en clorobenceno (1 ml), se añade pirona (19,8 mg; 16,6  $\mu$ l; 0,206 mmoles) y se calienta la mezcla a 130°C. Tras 24 h, se añade más pirona (19,8 mg; 16,6  $\mu$ l; 0,206 mmoles). Tras otras 24 h, se enfriá hasta la T.A. y se concentra. Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de hexanos/EtOAc) para proporcionar 88 mg de un líquido incoloro claro. Masa exacta 585,9: EM (ASPCI):  $m/z$  = 586,1 (M+1);  $^1$ H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,77-7,66 (m, 3H), 7,25-7,6 (m, 6H), 7,30 (s, 2H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,05-6,90 (m, 3H), 5,31 (s, 2H).

20

## Ejemplo 265

*1-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propenona*

30



35

40

50

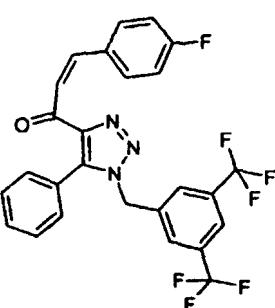
A 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona (50 mg; 0,0094 mmoles), se añaden 15 ml de piridina, seguidos de paladio al 5% sobre sulfato de bario (6,2 mg); se agita a T.A. durante 3 h a 413,7 kPa de hidrógeno. Se vierte la mezcla a través de un tapón de Celite® (1 cm) y gel de sílice (2 cm). Se concentra el líquido incoloro claro hasta 1,0 ml con la retirada azeotrópica de la piridina con heptano. Se purifica mediante cromatografía radial (gradiente de hexanos/EtOAc) para proporcionar un líquido incoloro claro (25 mg). Masa exacta 535,9: EM(ASPCI):  $m/z$  = 536,0(M+1), 534,0(M-1);  $^1$ H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,83 (s, 1H), 7,64-7,40 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,28 (s, 3H), 7,24-7,10 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,55 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 1H).

45

## Ejemplo 266

*1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-fluoro-fenil)-propenona*

55



60

65

# ES 2 307 925 T3

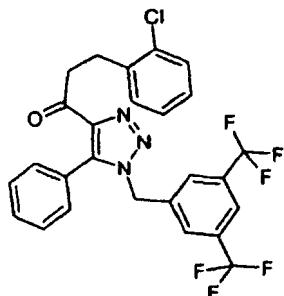
Usando un procedimiento similar al ejemplo 265, con los materiales iniciales apropiados, se puede preparar y aislar el compuesto del título Masa exacta 519,45: EM(ASPCI):  $m/z = 520,1$  ( $M+1$ ), 518,1 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,74 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,55-7,35 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,03 (app t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 5,51 (s, 2H).

5

## Ejemplo 267

*1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-clorofenil)-propan-1-one*

10



15

20

25

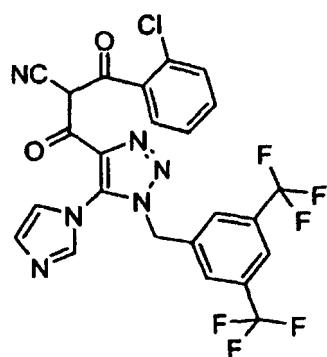
Se disuelve 1-[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-cloro-fenil)-propinona (1,04 g; 1,949 mmoles) en THF (36 ml), se añade óxido de platino (IV) (260 mg; 1,15 mmoles) y se agita a T.A. durante 48 h a 413,7 kPa de hidrógeno. Se filtra a través de un tapón de Celite® (1 cm) y gel de sílice (2 cm). Se concentra el filtrado y se purifica el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado como un líquido incoloro claro (550 mg). Masa exacta 537,10: EM (ASPCI):  $m/z = 540,0$  ( $M+1$ );  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,32 (s, 1H), 7,60-7,44 (m, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,22-7,40 (m, 3H), 7,33-7,10 (m, 4H), 5,57 (s, 2H), 3,52 (t,  $J = 8,1$  Hz, 6H), 3,14 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2H).

35

## Ejemplo 268

*3-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-imidazol-1-il-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(2-cloro-benzoyl)-3-oxo-propionitrile*

40



45

50

55

Se añade peryodinano de Dess-Martin (1,5 g; 3,54 mmoles) a una solución de [1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-imidazol-1-il-1*H*-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona (0,7 g; 1,17 mmoles) en diclorometano (10,0 ml). Se agita a T.A. durante 4 h, se diluye con EtOAc y se lava con NaOH 2N, agua y salmuera, luego se seca, se filtra y se concentra. Se recristaliza el material crudo desde diclorometano para proporcionar el compuesto del título. (0,10 g, 15%). EM(ES) 567,0 ( $M+\text{H}^+$ ), 565,0 ( $M-\text{H}^-$ );  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,25 (s a, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,68 (s, 2H).

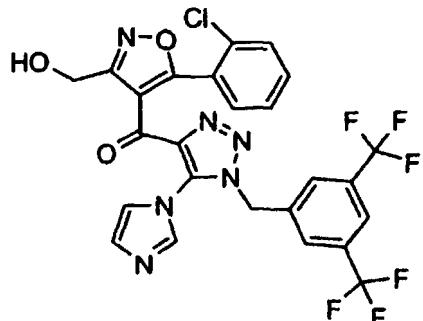
65

# ES 2 307 925 T3

## Ejemplo 269

[1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-imidazol-1-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-clorofenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona

5



10

15

20

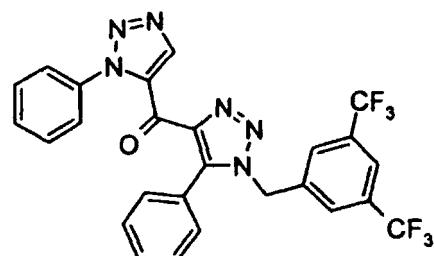
Se calienta una solución de [1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-clorofenil)-3-(tetrahidropiran-2-iloximeto)lisoxazol-4-il]-metanona (25,0 g; 0,039 moles) e imidazol (10,5 g; 0,154 moles) en DM-SO (180 ml) a 90°C durante 24 h. Se enfriá la solución hasta la T.A., se añade a agua con hielo (700 ml), se agita durante 15 min y se filtra. Se añade cloruro de metileno (400 ml) a la torta de masa filtrante húmeda y se coloca en un embudo de separación. Se separan las capas y se extraen las capas acuosas con cloruro de metileno (200 ml). Se vuelven a extraer las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 200 ml), se secan (sulfato de magnesio), se filtran y se concentran hasta obtener una espuma. Se añade MeOH (250 ml) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (7,3 g; 0,039 moles) y se agita a T.A. durante 2 h. Se retira el MeOH al vacío y se añade cloruro de metileno (250 ml), agua (200 ml) y bicarbonato sódico saturado (50 ml). Se separan las capas y se extrae la capa acuosa con cloruro de metileno (100 ml). Se combinan las capas orgánicas, se vuelven a extraer con agua (200 ml), se secan (sulfato de magnesio), se tratan con carbono lavado con un ácido, se filtran a través de Celite® y se concentran al vacío hasta obtener un aceite. Se añade dietiléter (100 ml), se agita durante 1 h, se añade heptano (100 ml) durante 20 min, se agita durante 1 h, se filtra y se seca hasta proporcionar el compuesto del título crudo. Se recristaliza como se explica a continuación: se añade dietiléter (500 ml), cloruro de metileno (100 ml) y MeOH (100 ml), se concentra la solución, se añade heptano (350 ml) durante 30 min, se agita durante 2 h, se filtra y se seca para proporcionar el compuesto del título. p.f.: 148,8°C; EM(ES) 597,1 (M+H)<sup>+</sup>, 595,1(M-H)<sup>-</sup>.H-RMN (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, *J* = 7,6; 1,6 Hz), 7,70 (s a, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,41 (dt, 1H, *J* = 7,6; 2,0 Hz), 7,34 (s a, 1H), 7,21 (dd, 1H, *J* = 8,0; 1,2 Hz), 6,92 (s a, 1 H), 5,42 (s, 2H), 4,83 (m, 2H), 3,00 (s a, 1H).

40

## Ejemplo 270

[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona

45



50

55

60

65

A una solución de [1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-fenil-5-trimetilsilanil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanona (0,050 g; 0,08 mmoles) en THF (2 ml), se añade fluoruro de *t*-butil-amonio (solución 1M en THF; 1,2 ml; 1,2 mmoles) y ácido acético (120 μl; 2,0 mmoles), y se calienta a 65°C. Tras 72 h, se retira del calor y se detiene con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y H<sub>2</sub>O. Se extrae con EtOAc, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se purifica mediante cromatografía por desorción súbita (EtOAc/Hexano al 0%-50%) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,88 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57-7,29 (m, 10H), 7,09 (m, 2H), 5,50 (s, 2H).

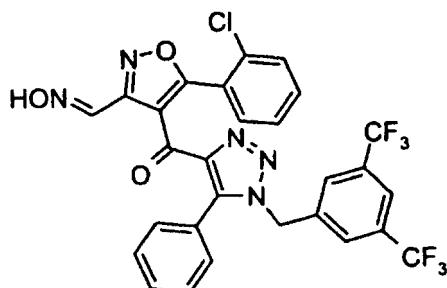
## Ejemplo 271

Oxima de 4-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-carbaldehído

5

10

15



A una solución de 4-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-carbaldehído (0,076 g; 0,13 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) y MeOH (2 ml), se añade acetato de sodio trihidratado (0,034 g; 0,25 mmoles) e hidroxilamina-HCl (0,018 g, 0,25 mmoles), y se agita a T.A. Tras 1 h, se detiene con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. al 75% (4 ml), se extrae con acetato de etilo y se lava con salmuera. Se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra al vacío. Se purifica mediante cromatografía por desorción súbita ( $\text{EtOAc}/\text{Hexano}$  al 10%-50%) para proporcionar el compuesto del título. EM(ES) 620,1(M+1),  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,83 (s a, 2H), 7,74-7,16 (m, 9H), 5,50 (s, 2H).

25

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en forma de una composición farmacéutica, es decir, combinados con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, estando su proporción y naturaleza determinada por la solubilidad y las propiedades químicas del compuesto seleccionado, la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica estándar. Los compuestos de la presente invención, aunque son eficaces por sí mismos, se pueden formular y administrar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables a efectos de estabilidad, facilidad de cristalización, aumento de la solubilidad y similares.

De este modo, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

35

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar por una variedad de vías. En el tratamiento de un paciente que padece los trastornos descritos en la presente memoria, se puede administrar un compuesto de fórmula I en cualquier forma o modo que haga al compuesto biodisponible en una cantidad eficaz, incluyendo la vía oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden administrar oralmente, por inhalación o por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal, ocular, tópica, sublingual, bucalmente u otras vías. En general, para el tratamiento de los trastornos neurológicos y siquiátricos descritos en la presente memoria, se prefiere la administración oral.

Cualquier experto en la técnica de preparar formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración adecuados en función de características particulares del compuesto seleccionado, del trastorno o de la condición por tratar, de la etapa del trastorno o de la condición y de otras circunstancias relevantes. ("Remington's Pharmaceutical Sciences", XVIII Edición, Mack Publishing Co. (1990)).

Las composiciones farmacéuticas se preparan de una manera conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo o el excipiente pueden ser un material sólido, semi-sólido o líquido que pueda servir como vehículo o medio para el ingrediente activo. Los vehículos o excipientes adecuados son conocidos en la técnica. La composición farmacéutica se puede adaptar para un uso oral, de inhalación, parenteral o tópico, y se puede administrar al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhalantes, supositorios, soluciones, suspensiones y similares.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte, o cápsulas o comprimidos. A efectos de una administración terapéutica oral, se pueden incorporar los compuestos con excipientes y usarlos en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, oblesas, gomas de mascar y similares. Estas preparaciones deberían contener al menos el 4% del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, pero se puede variar en función de la forma concreta, pudiendo ser convenientemente de entre el 4% al aproximadamente 70% en peso de la unidad. La cantidad de compuesto presente en las composiciones es tal que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones y las preparaciones preferidas según la presente invención pueden ser determinadas por un experto en la técnica.

Los comprimidos, las píldoras, las cápsulas, los trociscos y similares también pueden contener uno o más de los siguientes adyuvantes: se pueden añadir aglutinantes tales como povidona, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, goma tragacant o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio, almidón o lactosa; agentes desintegrandes tales como ácido algínico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como talco, estearato de magnesio

o Sterotex; antiadherentes tales como dióxido de sílice coloidal; y agentes aromatizantes, tales como aspartamo de sacarosa o sacarina, o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas de dosificación unitaria pueden contener otros diversos materiales que modifiquen la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, cubiertas. De este modo, los comprimidos o las píldoras pueden estar revestidos de azúcar, laca u otros agentes de revestimiento. Un jarabe puede contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes, colorantes y aromas. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deberían ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

- 10 A efectos de una administración terapéutica parenteral, se pueden incorporar los compuestos en una solución o suspensión. Estas preparaciones contienen comúnmente al menos el 0,001% de un compuesto de la invención, pero se puede variar la cantidad para que sea de entre el 0,001 y el aproximadamente 90% del peso del mismo. La cantidad de compuesto de fórmula I presente en tales composiciones es tal que se obtenga una dosificación adecuada.
- 15 Las soluciones o suspensiones pueden incluir además uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicoles u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos, tales como alcohol benéfico o metilparabeno; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilen-diaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral se puede introducir en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico. Las composiciones y las preparaciones preferidas pueden ser determinadas por un experto en la técnica.

20 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar tópicamente, y cuando es así, el vehículo puede comprender adecuadamente una base de solución, pomada o gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizadores. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración de un compuesto de fórmula I o su sal farmacéutica de aproximadamente el 0,1 al aproximadamente 10% p/v (peso por unidad de volumen).

- 25 30 Los compuestos de fórmula I son antagonistas de los receptores NK-1. Además, los compuestos de fórmula I antagonizan selectivamente a los receptores NK-1 en comparación con otros receptores de la taquicinina. La actividad antagonista de los antagonistas de los receptores NK-1 se puede determinar mediante los siguientes procedimientos.

#### *Ensayo de unión a receptores NK-1*

- 35 La línea celular IM-9 es una línea celular humana bien caracterizada y fácilmente disponible. Véase. P.ej., "Annals of the New York Academy of Science", 190: 221-234 (1972); Nature (London), 251: 443-444 (1974); "Proceedings of the National Academy of Sciences" (EE.UU.), 71: 84-88 (1974). Estas células se cultivan habitualmente en RPMI 1640 complementado con 50 µg/ml de sulfato de gentamicina y suero bovino fetal al 10%.
- 40 Se homogeneizan las células IM-9 desde pellas celulares para las membranas crudas. Se aíslan las membranas mediante la homogeneización de muestras de tejidos en 30 ml (p/v) con tampón Tris 50 mM (pH 7,4). Tras una centrifugación inicial a 900 xg, se transfiere el sobrenadante a un tubo de centrifugación limpio y se aíslan las membranas mediante centrifugación a 38.000 xg.

45 50 Se incuban aproximadamente 25 µg de membranas con [<sup>125</sup>I]-sustancia P 0,2 nM (NEN, Boston, MA) en un ensayo de unión a receptores. El tampón de ensayo contiene Tris 50 mM, MnCl<sub>2</sub> 3 mM, albúmina de suero bovino al 0,02%, 40 µg/ml de bacitracina, 2 µg/ml de quimostatina, 4 µg/ml de leupeptina y 40 µg/ml de tiorfano (pH 7,4). Los estudios de unión se realizan en un volumen final de 200 µl que contienen diversas concentraciones de los compuestos de análisis. La unión inespecífica se determina incubando algunos tubos en presencia de 1 µM de sustancia P (Peninsula, Belmont, CA).

55 60 Se finaliza la unión una hora después mediante la filtración rápida usando una cosechadora celular de 96 pozos TOMTEC (TOMTEC, Orange, CT) a través de filtros GF/A que han sido previamente empapados con polietilenimina al 0,3% (Sigma, St. Louis) durante 1 hora. Se lavan los filtros con 5 ml de tampón tris 50 mM enfriado con hielo (pH 7,4) y se colocan en un horno de secado a 60°C. Se tratan los filtros secos con láminas centelleadoras melt-on MeltiLex A (Wallac, Gaithersburg, MD), y se mide la radiactividad retenida en los mismos usando un contador de centelleo Wallac 1205 Betaplate. Se analizan los resultados usando una curva Log-Logit desde una hoja de Microsoft Excel y se convierten a los valores de K<sub>i</sub> con la ecuación de Cheng-Prusoff. Se miden las concentraciones de proteínas usando el reactivo de análisis de proteínas Coomassie® (Pierce, Rockford, IL), con ASB para patrones (Bradford, 1976).

65 Los estudios de unión se llevan a cabo para evaluar la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la activación de los receptores NK-1. Tales estudios proporcionan datos *in vitro* relativos a la eficacia de los compuestos de la presente invención. Se analizaron los ejemplos representativos de los compuestos de fórmula (I) en el ensayo de unión a receptores descrito en la presente memoria y se demostró que tenían afinidades de unión (valores K<sub>i</sub>) de < 100 nM.

## ES 2 307 925 T3

Se han descrito varios modelos animales de laboratorio preclínicos para un número de trastornos asociados con un exceso de taququininas. Uno de tales ensayos *in vivo*, descrito a continuación, se puede usar para determinar si los antagonistas de los receptores NK-1 pueden penetrar en el SNC.

5

### *Golpeteo rítmico de las extremidades inferiores de los jerbos*

El ensayo del golpeteo rítmico de las extremidades inferiores de los jerbos está ampliamente extendido en la técnica. Véase, por ejemplo, Rupniak *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* (1997) 326: 201-209.

10

Se usan para los experimentos jerbos macho (mongoles), con un peso de 20-40 g, (Harlan Labs, Indianapolis, Indiana). Se deja que los animales se aclimaten antes de cualquier análisis.

15

Se disuelve un agonista de los receptores NK-1, tal como GR73632 ( $\delta$ -Aminovaleril [Pro<sup>9</sup>, N-Me-Leu<sup>10</sup>]-Sustancia P(7-11)) (Peninsula Labs) en una solución salina ácida (1 ml de ácido acético en 1 litro de solución salina al 0,09%) para hacer 1 mg/ml de solución (corregida para el contenido de péptidos). Se sigue diluyendo la solución madre hasta obtener 10  $\mu$ g/ml en solución salina (solución salina normal al 0,9%), se extraen alícuotas y se mantienen congeladas hasta su uso. Se sigue diluyendo la solución madre hasta obtener 3 pmol/5  $\mu$ l en solución salina para inyecciones i.c.v.

20

Se formulan los compuestos de análisis en vehículo apropiado hasta obtener una concentración de 1 ml/100 g de peso corporal. Se administran los compuestos mediante alimentación forzada oral (p.o.) o subcutáneamente (s.c.) o intraperitonealmente (i.p.) a tiempos predeterminados antes del desafío intracerebroventricular (i.c.v.) del agonista. Para la administración i.c.v., se inyectó conjuntamente el compuesto de análisis con el agonista.

25

Se aplica una inyección i.c.v. de manos libres mediante la inserción vertical directa de una aguja de calibre 27 con manguito, hasta una profundidad de 4,5 mm por debajo del bregma. Puede ser necesario anestesiar ligeramente con isoflurano antes de la inyección, pero no es habitual.

30

Tras la inyección i.c.v. del agonista, se colocan los animales en una caja de observación de plexiglás y se contabilizan los golpeteos rítmicos de las extremidades inferiores durante 5 minutos. La recogida de datos se hace por ordenador.

Se analizan los datos por ANOVA seguida por el test de Dunnett usando un programa estadístico JMP (plataforma IBM). Se expresan los datos como el número de golpeteos/5 minutos.

35

Los resultados de los estudios de unión a receptores NK-1 demuestran la capacidad de los compuestos de la presente invención para actuar como antagonistas de los receptores NK-1. Se reconoce que se podría esperar que los compuestos de la presente invención inhiban los efectos de la activación de los receptores NK-1. De este modo, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de diversos trastornos asociados con un exceso de taququininas, como los descritos para ser tratados en la presente memoria, y otros trastornos que se pueden tratar por tales antagonistas, conocidos por los expertos en la técnica.

40

En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado a tratar trastornos seleccionados del grupo constituido por ansiedad, depresión, psicosis y esquizofrenia, así como otros trastornos sicolíticos; trastornos neurodegenerativos (incluyendo la demencia senil del tipo Alzheimer, la enfermedad de Alzheimer, la demencia asociada con el SIDA y el síndrome de Down); trastornos de ataques, (incluyendo los ataques generalizados y parciales); enfermedades desmielinizantes, (incluyendo la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica), trastornos neuropatológicos, (incluyendo la neuropatía periférica, la neuropatía diabética y la inducida por la quimioterapia, así como la postherpética y otras neuralgias); enfermedades respiratorias obstructivas agudas y crónicas, (incluyendo el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, bronconeumonía, broncoespasmo, bronquitis crónica, tos del conductor y asma); enfermedades inflamatorias (incluyendo la enfermedad intestinal inflamatoria, soriasis, fibrosis, osteoartritis y la artritis reumatoide); trastornos del sistema músculo-esquelético, (tales como la osteoporosis); alergias (tales como el eccema y la rinitis); trastornos de hipersensibilidad (tales como el de la hiedra venenosa); trastornos oftalmológicos (tales como la conjuntivitis, la conjuntivitis primaveral y similares); enfermedades cutáneas (tales como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eccematoideas); los trastornos de adicción (tales como el alcoholismo); trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofias simpatética refleja (tal como el síndrome de hombro-mano; trastornos distímicos; reacciones inmunológicas adversas (tales como el rechazo a tejidos trasplantados) y trastornos relacionados con el aumento o la disminución inmunológica (tales como el lupus eritematoso sistémico); trastornos gastrointestinales, enfermedades asociadas con el control neuronal de las vísceras (tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y síndrome del intestino irritable); trastornos de la función de la vejiga (tales como hiperreflexia del detrusor de la vejiga y la incontinencia urinaria); aterosclerosis; enfermedades de la fibrosina y el colágeno (tales como esclerodermia y fasciolisis eosinofílica); los síntomas irritantes de la hipertrofia prostática benigna; trastornos asociados con la presión sanguínea (tales como hipertensión); o trastornos del flujo sanguíneo causados por la vasodilatación y las enfermedades vasoespásticas (tales como angina, migraña y enfermedad de Raynaud); la emesis (incluyendo las náuseas y la emesis aguda o retardada inducidas por la quimioterapia); y el dolor y la nocicepción (incluyendo los atribuibles a o los que están asociados con cualquiera de las condiciones anteriores).

# ES 2 307 925 T3

La presente invención engloba los diversos trastornos descritos para ser tratados en la presente memoria y otros que se puedan tratar con tales antagonistas, según lo entendido por los expertos en la técnica.

Los trastornos asociados con un exceso de las taququininas se tratan administrando una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de fórmula I. Una cantidad eficaz puede ser fácilmente determinada por el profesional médico, así como por cualquier experto en la técnica, mediante el uso de técnicas convencionales y mediante la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar una cantidad eficaz, la dosis de un compuesto de fórmula I, el profesional médico ha de considerar un número de factores, incluyendo, pero no limitándose a: el compuesto de fórmula I por ser administrado; la especie de mamífero - su tamaño, edad y salud general; el trastorno específico implicado; el grado de implicación o de gravedad del trastorno; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen posológico seleccionado; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Se espera que la cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I varíe de aproximadamente 0,001 miligramos por kilogramo de peso corporal al día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día. Las cantidades preferidas pueden ser fácilmente determinadas por cualquier experto en la técnica.

De los trastornos asociados con un exceso de las taququininas que son tratados según la presente invención, se prefieren particularmente el tratamiento de la depresión, ansiedad, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable y emesis (nauseas y emesis aguda o retardada inducidas por la quimioterapia).

De este modo, en una realización preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado a tratar un trastorno depresivo, incluyendo un trastorno depresivo principal.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado a tratar la ansiedad, incluyendo un trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo.

Los trastornos del sistema nervioso central, incluyendo los trastornos depresivos y de ansiedad, se han caracterizado en el "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV®)" (1994, Asociación Psiquiátrica Estadounidense, Washington, D.C.). El DSM-IV® proporciona descripciones claras de las categorías de diagnóstico. El experto en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para estos trastornos, y que estos sistemas pueden evolucionar con el progreso de la Ciencia y la Medicina. Por ejemplo, la ICHPPC-2 (International Classification of Health Problems in Primary Care) (3<sup>a</sup> edición, 1983, Oxford University Press, Oxford) proporciona un sistema de clasificación alternativo. De este modo, los términos "depresión", "trastornos depresivos", "ansiedad" y "trastornos de ansiedad" pretenden incluir los tipos de trastornos que están descritos en otras fuentes de diagnóstico.

Según la cuarta edición de DSM-IV®, los trastornos depresivos principales se caracterizan por uno o más episodios depresivos principales, que consisten en un período de al menos dos semanas de humor depresivo o pérdida del placer, además de otros síntomas. De este modo, el experto en la técnica reconocerá que la presente invención es útil para el tratamiento de cualquier episodio simple o episodios recurrentes del trastorno depresivo principal.

El experto en la técnica entenderá que también se pueden tratar otros trastornos depresivos mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I). Tales trastornos depresivos incluyen trastorno distímico y trastornos depresivos no especificados de otro modo (por ejemplo, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo menor, trastorno depresivo breve recurrente o trastorno depresivo post-psicótico de la esquizofrenia). Además, el tratamiento de la depresión mediante los compuestos de fórmula (I) también puede incluir el tratamiento de trastornos del humor debidos a una condición médica general y de los trastornos del humor inducidos por sustancias.

El DSM-IV® también proporciona una herramienta de diagnóstico para la ansiedad y los trastornos relacionados. Estos trastornos incluyen: trastorno de pánico con o sin agarafobia, agarafobia sin historial de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social o trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una condición médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otro modo. Como se usa en la presente memoria, el término "ansiedad" incluye el tratamiento de aquellos trastornos de ansiedad y trastornos relacionados descritos en el DSM-IV®.

60

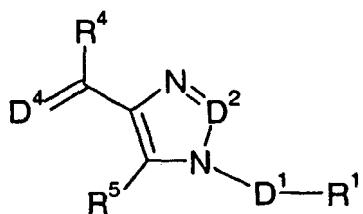
65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

5

10



15

(I)

en la que:

20 D<sup>1</sup> es un alcanodiilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

D<sup>2</sup> es CH o nitrógeno;

D<sup>4</sup> es oxígeno o azufre;

25

R<sup>1</sup> es fenilo,

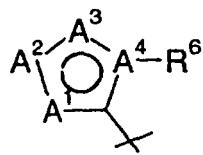
30

que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, difluorometilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo;

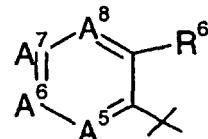
35

R<sup>4</sup> es un radical seleccionado del grupo constituido por:

40



(IA)



(IB)

en las que:

45

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico insaturado en el que cada A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es independientemente CR<sup>7</sup>, nitrógeno, estando el nitrógeno opcionalmente sustituido con R<sup>8</sup>, oxígeno o azufre, y A<sup>4</sup> es carbono o nitrógeno, pudiendo ser sólo uno entre A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> oxígeno o azufre;

50

A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico insaturado en el que cada A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup> es independientemente CR<sup>7</sup> o nitrógeno, debiendo ser al menos uno entre A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup> CR<sup>7</sup>;

55

Cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, trifluorometoxilo y -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -C(O)-CH<sub>3</sub>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros;

60

Cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido, cicloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

R<sup>6</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o piridilo,

65

estando el fenilo o el piridilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halo, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, trifluorometoxilo y -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

# ES 2 307 925 T3

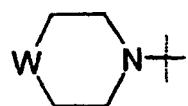
$R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo( $C_1-C_4$ ), o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros;

5      $R^5$  es hidrógeno, halo, trifluorometilo, alquilo( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, piridiloxilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, anilino, pudiendo estar el grupo fenilo, fenoxilo, feniltio o anilino opcionalmente sustituido en el anillo de fenilo por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halo, alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxilo( $C_1-C_4$ ), y -S(O)<sub>q</sub>(alquilo( $C_1-C_4$ )),

10     o un radical seleccionado del grupo constituido por:

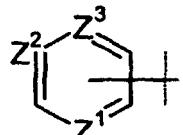
10

15



(IC)

,



(ID)

;

20

en las que:

W es un enlace, CHR<sup>15</sup>, O, NR<sup>15</sup> o S(O)<sub>q</sub>;

25

q es 0, 1 ó 2;

$R^{15}$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo( $C_1-C_4$ ), acetilo, carbamoilo, fenilo, bencilo y -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

30

Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> son cada uno independientemente CH o nitrógeno;

$R^{13}$  y  $R^{14}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo( $C_1-C_4$ );

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

35

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

D<sup>1</sup> es metileno o etan-1,1-diilo;

40

D<sup>2</sup> es CH o nitrógeno;

D<sup>4</sup> es oxígeno;

45

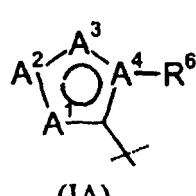
R<sup>1</sup> es fenilo,

que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxilo( $C_1-C_4$ ), trifluorometilo y trifluorometoxilo;

50

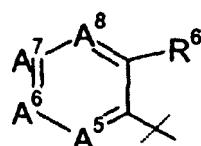
R<sup>4</sup> es un radical seleccionado del grupo constituido por:

55



(IA)

y



(IB)

60

en las que:

A<sup>1</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>2</sup> es nitrógeno, A<sup>3</sup> es oxígeno y A<sup>4</sup> es carbono;

65

A<sup>1</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>2</sup> es oxígeno, A<sup>3</sup> es nitrógeno y A<sup>4</sup> es carbono;

# ES 2 307 925 T3

A<sup>1</sup> es oxígeno, A<sup>2</sup> es nitrógeno, A<sup>3</sup> es CR<sup>7</sup> y A<sup>4</sup> es carbono;

A<sup>1</sup> es oxígeno, A<sup>2</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>3</sup> es nitrógeno y A<sup>4</sup> es carbono;

5 A<sup>1</sup> es nitrógeno, A<sup>2</sup> es nitrógeno, A<sup>3</sup> es NR<sup>8</sup> y A<sup>4</sup> es carbono;

A<sup>1</sup> es NR<sup>8</sup>, A<sup>2</sup> es nitrógeno, A<sup>3</sup> es nitrógeno y A<sup>4</sup> es carbono;

10 A<sup>1</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>2</sup> es nitrógeno, A<sup>3</sup> es nitrógeno y A<sup>4</sup> es nitrógeno;

A<sup>1</sup> es nitrógeno, A<sup>2</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>3</sup> es CR<sup>7</sup> y A<sup>4</sup> es nitrógeno;

A<sup>1</sup> es NR<sup>8</sup>, A<sup>2</sup> es nitrógeno, A<sup>3</sup> es CR<sup>7</sup> y A<sup>4</sup> es carbono;

15 A<sup>1</sup> es nitrógeno, A<sup>2</sup> es NR<sup>8</sup>, A<sup>3</sup> es CR<sup>7</sup> y A<sup>4</sup> es carbono;

A<sup>1</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>2</sup> es NR<sup>8</sup>, A<sup>3</sup> es nitrógeno y A<sup>4</sup> es carbono;

20 A<sup>1</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>2</sup> es nitrógeno, A<sup>3</sup> es NR<sup>8</sup> y A<sup>4</sup> es carbono;

A<sup>5</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>6</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>7</sup> es nitrógeno y A<sup>8</sup> es nitrógeno;

A<sup>5</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>6</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>7</sup> es CR<sup>7</sup> y A<sup>8</sup> es nitrógeno; o

25 A<sup>5</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>6</sup> es CR<sup>7</sup>, A<sup>7</sup> es CR<sup>7</sup> y A<sup>8</sup> es CR<sup>7</sup>;

siendo cada R<sup>7</sup> independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxcarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

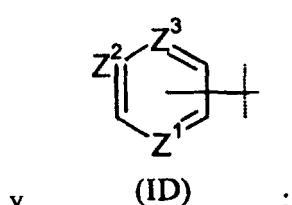
30 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido;

35 R<sup>6</sup> es fenilo o piridilo,

estando el fenilo o el piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independiente- mente del grupo constituido por halo y trifluorometoxilo;

40 R<sup>5</sup> es hidrógeno, halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), imidazolilo, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, fenilo o un radical seleccionado del grupo constituido por:



en las que:

55 W es -CHR<sup>15</sup>-, -O-, -NR<sup>15</sup>- o -S(O)<sub>q</sub>-;

q es 0, 1 ó 2;

60 R<sup>15</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y carbamoilo;

Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> son cada uno independientemente CH o nitrógeno;

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son cada uno independientemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

65 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

D<sup>1</sup> es metileno o etan-1,1-diilo;

5 D<sup>2</sup> es CH o nitrógeno;

D<sup>4</sup> es oxígeno;

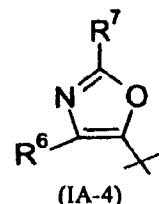
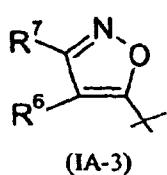
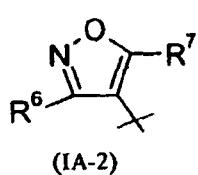
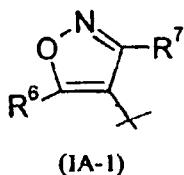
R<sup>1</sup> es fenilo,

10 que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo y trifluorometoxilo;

R<sup>4</sup> es un radical seleccionado del grupo constituido por:

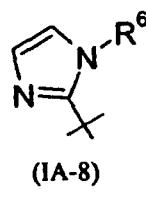
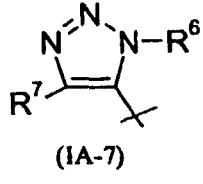
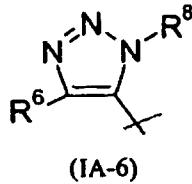
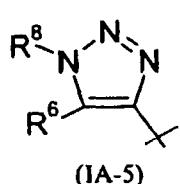
15

20



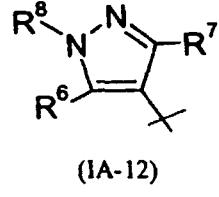
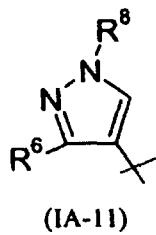
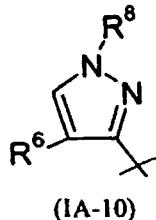
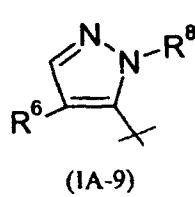
25

30



35

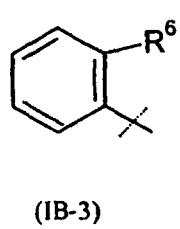
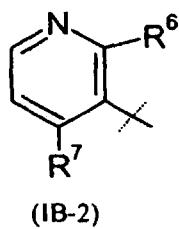
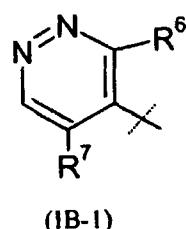
40



45

50

55



60

y

;

Cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxcarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

65

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros;

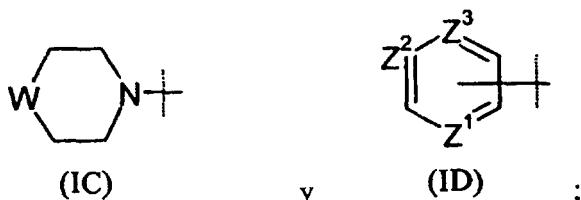
ES 2 307 925 T3

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido.

R<sup>6</sup> es fenilo o piridilo,

estando el fenilo o el piridilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halo y trifluorometilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), imidazolilo, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, fenilo o un radical seleccionado del grupo constituido por:



en las que:

W es un enlace, -CHR<sup>15</sup>- , -O-, -NR<sup>15</sup>- o -S(O)<sub>q</sub>-;

q es 0, 1 ó 2;

$R^{15}$  se selecciona del grupo constituido por alquilo( $C_1-C_4$ ) y carbamoilo;

$Z^1$ ,  $Z^2$  y  $Z^3$  son cada uno independientemente CH o nitrógeno;

$R^{13}$  y  $R^{14}$  son cada uno independientemente alquilo( $C_1-C_4$ );

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que D' es nitrógeno.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el que D' es metileno.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que R<sup>6</sup> es fenilo que está sustituido con uno entre

halo o trifluorometilo.

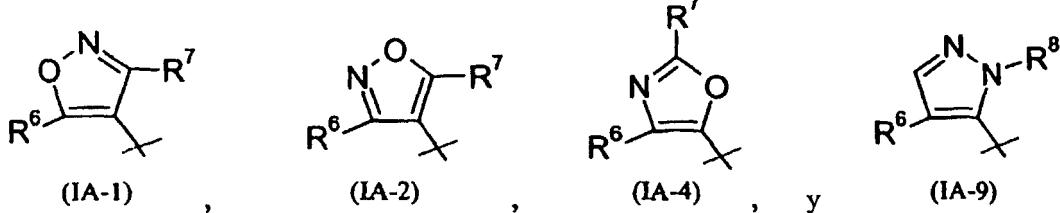
3. El compuesto de la reacción 7 en el que R' es el etero fenilo.

18. El compuesto de la reacción → en el que R<sub>1</sub> es hidroxilo.

<sup>11</sup> See *Comparative Internationalization: The Impact of the Multinational* (1990).

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en el que R<sup>1</sup> es un radical de fórmula (II).

13. El compuesto de la reivindicación 12 en el que R<sup>1</sup> es un radical seleccionado del grupo constituido por



# ES 2 307 925 T3

14. El compuesto de la reivindicación 1 , seleccionándose el compuesto del grupo constituido por:

[1-(3,5-bis-trifluorometilbencil)-5-imidazol-1-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-clorofenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona,

[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-imidazol-1-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-clorofenil)-2-ciclopropil-oxazol-5-il]-metanona,

[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-clorofenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-isoxazol-4-il]-metanona,

[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-pirimidin-5-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-cloro-fenil)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-isoxazol-4-il]-metanona,

[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-imidazol-1-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[5-(2-clorofenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-metanona,

[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-clorofenil)-2-ciclopropil-oxazol-5-il]-metanona,

[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-cloro-fenil)-2-ciclopropil-oxazol-5-il]-metanona,

[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-morfolin-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[4-(2-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-metanona y

[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-piridin-3-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-[3-(2-cloro-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona.

15. El compuesto de la reivindicación 1, siendo el compuesto

{1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-[(2-dimetilamin-etil)-metil-amino]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-[3-(2-cloro-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona o [1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-{3-(2-cloro-fenil)-5-[(2-morfolin-4-il-etylamin)-metil]-isoxazol-4-il}-metanona.

16. Un compuesto de la reivindicación 1, siendo el compuesto [1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-5-imidazol-1-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-[(2-clorofenil)-3-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metanona.

17. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

1-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-clorofenil)-propenona,

1-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-fluorofenil)-propenona,

1-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-3-(2-clorofenil)-propan-1-oná y

3-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-5-imidazol-1-il-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(2-cloro-benzoil)-3-oxo-propionitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

19. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno seleccionado entre depresión, ansiedad, síndrome del intestino irritable y emesis.

20. Uso según la reivindicación 19 en el que el trastorno es la emesis.

21. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del trastorno de ansiedad generalizado.